



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – Варна
КАТЕДРА ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ



АВТОРЕФЕРАТ

КЪМ

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД за присъждане на
образователна и научна степен
«доктор»

Плацентарна Дисфункция – скринингов модел
за оценка на риска

Д-р Виолета Стефанова Стратиева

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:
Доцент Ив. Костов, доктор

гр. Варна



Съдържание

Съкращения.....	3
Увод.....	4
Епидемиология.....	7
Определения.....	8
Класически рискови фактори и маркери при ПД.....	13
Средно артериално налягане.....	18
Утеринни артерии пулсативен индекс (УТА PI).....	24
Скрининг за ПЕ чрез майчини биохимични маркери.....	32
Цел и Задачи.....	37
Материал и Методи.....	38
Скринингов модел за прееклампсия.....	41
Резултати.....	46
Превенция.....	60
Дискусия/Изводи.....	65
ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	69
Литературна Справка.....	71

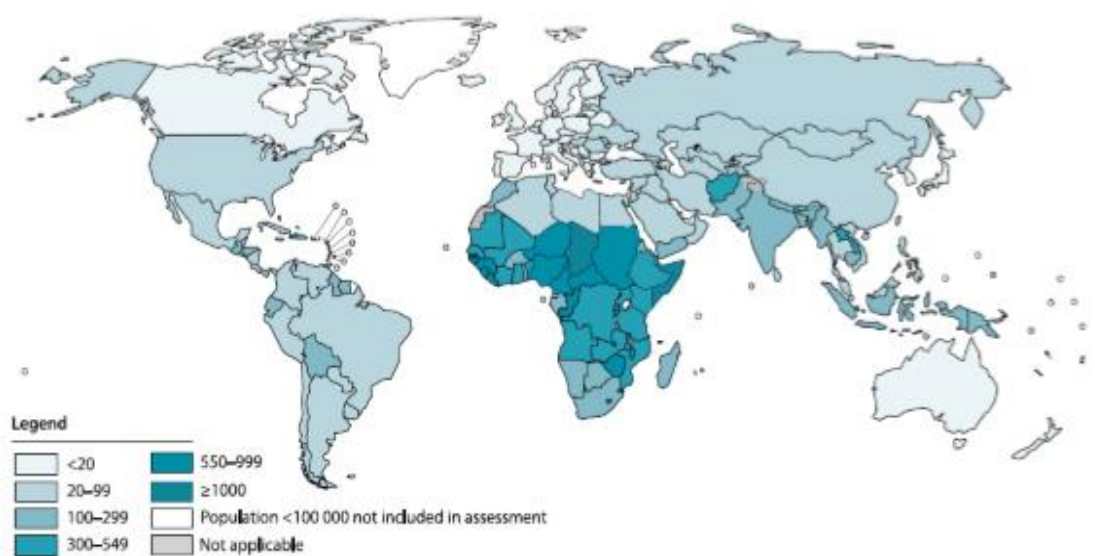


Съкращения

г. с.	Гестационна седмица
ГЗД	Гестационен захарен диабет
ГХ	Гестационна хипертония
ДЧ	Диагностична честота
ЗД	Захарен диабет
ИР	Инсулинова резистентност
ИРР	Интраутеринна растежна ретардация
ИФРР	Интраутеринна фетална растежна ретардация
ИТМ	Индекс на телесна маса
MoM	Кратно на медианата
ПА	Плацента абрупция
ПД	Плацентарна дисфункция
ПЕ	Прееклампсия
САН	Средно артериално налягане
СМ	Скринингов модел
УЗ	Ултразвук
УтА RI	Утеринни артерии пулсативен индекс
ФПЧ	Фалшиво положителна честота
ФРР	Фетална растежна ретардация
ЧХГ	Човешки Хорион Гонадотропин
CI	Доверителен интервал
CRL	Парието-сакралната дължина
IQR	Интерквартилен диапазон
LR	Вероятно отношение
PAPP-A	Плазмен протеин-А
PI	Пулсативен индекс
PLGF	Плацентарен растежен хормон
RI	Индекс на резистентност
sFIT-1	Разтворима тирозин киназа
ACOG	American College of Obstetricians and Gynaecologists
ISSHP	International Society for Study of Hypertension in Pregnancy
NICE	National Institute of Clinical Excellence
WHO	World Health Organisation

Увод

В световен мащаб всяка година умират приблизително 285 000 бременни. Около 99% от тях са в развиващите се страни, където в много случаи усложненията по време на бременността и раждането са водеща причина за смърт при жени в детеродна възраст. Разбира се, има разлика в смъртността сред Африканските страни, с ясен превес в Субсахарска Африка, където се констатира около 500 смъртни случая на 100 000 живородени, и развитите страни, където съотношението на майчината смъртност е по-малко от 20 смъртни случая на 100 000 живородени. (фиг. 1)



Muertes maternas por cada 100.000 nacidos vivos.
Tomada de WHO, U., UNFPA, The World Bank, 2012¹.

(фиг. 1)

Хипертензивните нарушения по време на бременността е третата водеща причина за майчина смъртност след кървене и инфекциозни усложнения. 18% от смъртните случаи на родилки в света се дължат на плацентарна дисфункция и съответните усложнения.

Преeklampсията (ПЕ) е актуален проблем в наше време, пораждащ все повече научен и медико-обществен интерес. ПЕ се свързва с редица сериозни рискове за фетуса и бременната. Честотата на ПЕ в последните години нараства в световен мащаб паралелно с развитието на асистираните техники за репродукция и възрастта на бременните. Честотата в световен мащаб е дискутабилна, но в последните години се приема, че засяга между 2-8 % от всички бременности. Въпреки голямото социално



значение все още не съществува категорично приет скринингов модел за ранна диагностика и откриване на тези пациенти. В миналото усилията на клиницисти и изследователи са били насочени основно в посока на определяне на най-добрите терапевтични подходи, мониториране състоянието на майката и плода и избора на най-удачното време и начин на родоразрешение. През последните две десетилетия основна част от усилията на изследователските групи са насочени към изясняване на етиологията и патогенезата на ПЕ, откриване и прилагане на различни превантивни и терапевтични средства за лечение.

Плацентарната дисфункция (ПД) обединява голяма група от акушерски синдроми, включващи ПЕ, интраутеринна фетална растежна ретардация (ИФРР) и плацентарна абрупция (ПА). Патофизиологично се свързва с нарушено формиране на плацентата на микроциркулационно ниво. Плацентарната дисфункция е ключов етап от патогенезата на ПЕ и единствения ефективен начин за прекъсването на прогресиращата патология е раждането на плацентата. Рискът от ФРР е много по-висок при жените, развили ранна ПЕ отколкото при тези развили късна ПЕ. Прееклампсията и еклампсията са причина за 25% от всички мъртви раждания и ранна неонатална смърт. ПЕ е причина също и за 15% от случаите с ФРР и преждевременно раждане с последващи късни усложнения за оцеляващите бебета, като неонатална смърт, мозъчен кръвоизлив, гърчове, дихателни проблеми, жълтеница, ретинопатия и продължителна хоспитализация. Дългосрочните проблеми за децата, изложени на ПЕ преди раждането включват церебрална парализа и повишен риск за сърдечно-съдови заболявания и диабет в късна възраст. Тези рискове са особено увеличени в случаи с ранна тежка ПЕ. Рискът от церебрална парализа е двойно по-голям при деца, изложени на ПЕ в сравнение с тези, родени след нормална бременност. Децата, родени от бременности с развита ПЕ имат по-високо кръвно налягане и индекс на телесна маса в късна възраст в сравнение с тези, родени след нормална бременност. Данните от проучването на Brooks et al., 2014 г. показват, че феталното развитие на фона на прееклампсия се свързва с два пъти по-висок риск за аутизъм и пет пъти по-висок риск за забавено неврологично развитие в детска възраст. Ето защо, основна цел на съвременните изследователи е, на базата на различни групи фактори, да определят кои бременни имат най-висок риск от развитие на ПД. Също така цел на много от проучванията е установяването на ранни лабораторни или физикални маркери, чрез които още в началото на бременността да могат да се селектират



жените, които по-късно ще развият ПЕ или друго усложнение на бременността, възникващо в резултат от неадекватното формиране на плацентата. Това предопределя нуждата и от налагане на скринингов модел (СМ).

Според АСОГ (Американска асоциация по акушерство и гинекология) единственият скринингов модел, възприеман на територията на САЩ, за селектиране на жените с висок риск от ПД е подробната майчина анамнеза. Този скринингов модел ще бъде средство на избор на територията на САЩ до доказване на ползата от използването на аспирин или други медицински интервенции или лекарства, които намаляват риска от развитие на заболяването или поставят точна диагноза. При този модел на поведение, обаче, диагностичната честота е едва 30% с много висока фалшиво положителна честота (ФПЧ). Ако се възприеме този скринингов модел, то в тези случаи е невъзможно изготвяне на правилно акушерско поведение за голям процент от бременностите.

Днес, в Европа, скринингов модел предлагат клиницистите от Кралския колеж по акушерство и гинекология, който комбинира подробна майчина анамнеза, средно артериално налягане (САН), ултразвукови маркери, биохимични и биофизични маркери, за да повиши диагностичната честота до 90%. Според Кралския колеж скринингът за ПД трябва да бъде универсален за всички бременни жени и в последствие продължителен за тези бременности с висок риск. Все още тези критерии не са въведени рутинно във всички клиники в Европа и у нас.

Испанската и Немска групи (Herraiz et al.), занимаващи се активно с изследване на ангеогенните фактори на плацентата успяват да въведат и клиничен модел на поведение при пациенти с много висок риск за заболяването и да определят времето за родоразрешение.

На територията на Република България няма ясно становище от Дружеството по акушерство и гинекология за ползата и прилагането на скринингов модел за откриването на високо рискови пациенти, развиващи ПЕ и все пак в последните години честотата на това усложнение значително се увеличи, което налага търсенето на подходящ скринингов модел и обучението на кадри за осъществяването му. Липсата на национална програма за скрининг налага търсенето на максимално надеждни, евтини и достъпни методи за изграждането на такъв и откриването на жени с повишен риск от развитие на това усложнение. Обсъжда се мястото на комбиниран модел, включващ ултразвуково изследване, анамнеза и биохимично анализиране на



определени плацентарни растежни фактори. Все още са налице противоречиви данни по отношение използването на всеки един от тези методи по отделно. Разгадаването на човешкия геном и развитието на генетиката в тази област установява генен полиморфизъм при пациенти развиващи ПЕ, което насочва вниманието и търсенето към съответните гени отговорни за развитието на ПЕ. Значението им все още остава противоречиво. Изясняването на различните метаболитни анамнестични и генетични фактори ще позволи изграждането на диференциран подход към бременните жени и изработване на стратегия, осигуряваща превенция и поведение при пациенти развиващи ПЕ.

Епидемиология

Прееклампсията усложнява 2-8% от бременностите в световен мащаб, с честота в диапазон от 1% в някои страни като Афганистан, Иран, Кувейт, Мароко, Пакистан, Саудитска Арабия и Сирия и 5.6% в страни като Нигерия, Южна Африка и Бенин. Честотата ѝ е дискутабилна и зависи от региона и генетичната обусловеност на населението. Например, Афро-Американските жени са с 4 пъти по-висок риск за развитие на ПЕ и смъртност в следствие на заболяването.

Икономически значим феномен е броят на жените засегнати от ПЕ като според последните статистически данни тази цифра е около 6.6 млн. годишно.

В индустриализираните страни общата честота на засегнатите от усложненията на прееклампсия се оценява на 2% до 5% от бременностите. В Съединените Американски Щати (САЩ) прееклампсията засяга около 2% до 8% от бременните. Смята се, че това се дължи на покачването на репродуктивната възраст на жените. През последните години се счита, че броят на засегнатите нараства, заради заболявания като затлъстяване, диабет, хронична хипертония и астма, които също са рискови фактори за прееклампсия. Във Великобритания, обаче, има прогресивно намаляване на честотата на това заболяване. Оказва се, че прееклампсия в развиващите се страни е 1.2 пъти повече от колкото в останалите.

По отношение на времето на възникване на ПЕ, може да се разгледат два периода – по време на бременност и в пост-родилния период. В САЩ, честотата на настъпването ѝ по време на бременността и в пост-родилния период е съответно



0.38% и 2.72%. Еклампсия настъпва при 1% от всички жени развили прееклампсия в развитите страни, което е 5 случая на всеки 10 000 раждания. Налице е широка международна вариабилност.

В Западна Европа честотата на еклампсията варира между 2.4 случая на 10 000 раждания; във Финландия 6.2 на 10 000; в Обединеното кралство честотата на това усложнение е намалял близо 50% от 1990 г. насам, след въвеждането на клинични насоки за превенция на прееклампсия и еклампсия. В САЩ честотата на прееклампсия е намаляла с 22% през последните години, като към момента засяга 9.2 случаи на 10 000 раждания.

В България няма официално съобщени данни за честотата на ПЕ и еклампсия!

Определения

1. Прееклампсия

ПЕ се дефинира като състояние, при което се развива хипертония и протеинурия при предишно нормотензивни бременни жени. Въпреки това, липсва консенсус по отношение на точното определяне за ПЕ, въпреки че хипертонията и протеинурията се смятат лесни за измерване, но и двете са изпълнени с методологически проблеми. Традиционният метод за неинвазивен мониторинг на кръвното налягане се състои в използването на живак сфигмоманометри, но напоследък има опасения по отношение на клиничната достоверност и безопасност на тези инструменти (Mion and Pierin, 1998; Markandu et al., 2000). В допълнение, други източници на грешки, които подкопават клиничната точност на този метод са лошото калибриране, неподходящият размер на маншета и закръгляване в нарастваща посока на стойностите (Perry et al., 1991). В последните няколко години има отдалечаване от използването на живак сфигмоманометри, до голяма степен поради професионални причини за здраве и безопасност, което води до рутинна употреба на автоматизирани устройства. Налице е също така, нарастващо признание на евентуални неточности в измерването на протеинурията. Тест лентовият анализ на урината за протеинурия има слаба корелация с 24-часова урина проба за значителна протеинурия, което води до неточности не само в измерването на протеинурия, но и при поставяне на диагнозата (Meyer et al., 1994).



Има няколко определения за диагноза на ПЕ, които са съобщени и публикувани в литературата и предложени от различни професионални организации, но най-приеманата дефиниция за ПЕ е тази на International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) (Davey and MacGillivray, 1988; Brown et al., 2001, Tranquilli et al., 2014). Обобщение на различните дефиниции са изложени в таблица 1 – „Четири те най-цитирани определения за ПЕ“.

табл. 1 Четири те най-цитирани определения за ПЕ

	Davey & MacGillivray 1988	WHO 1987	Redman & Jefferies 1988	NHBPEPWG 2000
Систолно/Диастолно налягане	Диастолно	Диастолно	Диастолно	Систолно/Диастолно
Праг (Threshold)	90 мм./Hg x 2 или 110 мм./Hg x 1	90 мм./Hg x 2	90 мм./Hg или рязко увеличение	140 мм./Hg систолно или 90 мм./Hg диастолно
Увеличение	не	Не	25 мм./Hg	Не
Протеинурия	да	Да	не	Да
Начало	Нормотензивни < 20 г. с.	нормотензивни < 20 г. с.	< 90 < 20 г. с. мм./Hg	нормотензивни < 20 г. с.
Възприето	ISSHP			ACOG

- **ISSHP** - International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
- **WHO** - World Health Organization
- **NHBPEPWG** - National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy
- **ACOG** - American College of Obstetrics and Gynecology



ISSHP Диагностични критерии

ISSHP признава, че една от основните причини за липсата на консенсус е противоречието дали трябва или не трябва протеинурията да бъде основна част от диагнозата на ПЕ. Те препоръчват широка дефиниция, понякога включваща протеинурия, която ще осигури повече специфичност на диагнозата, особено когато се докладват клинични критерии за пациенти, включени в научни проучвания (Tranquilli et al., 2014).

За целите на това изследване, класирането ISSHP на хипертонични заболявания при бременност е избрана с оглед на настоящето проучване. ISSHP ревизира своята класификация на хипертонични заболявания по време на бременност, както следва:

Ревизирана ISSHP класификация (2013) за хипертензивни заболявания при бременност

1. Хронична хипертония
 2. Гестационна хипертония
 3. Преeklampsия – “de novo” или насложена при хронична хипертония
 4. “White coat” хипертония
-

2. Хипертония

Хипертонията се диагностицира като систолно кръвно налягане >140 мм./Hg или диастолно кръвно налягане >90 мм./Hg. Кръвното налягане трябва да бъде точно измерено с уреди валидирани за употреба по време на бременност или автоматизирани с течни кристали или живак сфигмоманометри. Независимо от използвания метод, кръвното налягане трябва да се измерва най-малко два пъти.

3. Хронична хипертония

Хроничната хипертония е хипертония, изявена преди бременността. Много от жените не изследват кръвното си налягане непосредствено преди бременността и на



практика диагнозата хипертония се поставя в първи триместър при наличие на високо кръвно налягане.

4. Гестационна хипертония и ПЕ

Нововъзникнала хипертония след 20 г. с. се определя като гестационна хипертония и ПЕ. Диагнозата ПЕ се поставя при наличие на хипертония и един или няколко от съпътстващите по-долу изложените симптоми:

5. Протеинурия

Наличие на сигнификантна протеинурия дефинирана като наличие на и над 300 мг./дневно протеин за 24 часа количествен уринен анализ или уринарен протеин/креатинин отношение от >30 мг/ммол.

6. Майчина органа дисфункция - характеризираща се с:

- Ренална инсуфициенция: увеличени нива на серумен креатинин >90 ммол/л или 1.02 мг/дл.
- Активна чернодробна некроза: увеличени трансаминази над 2 пъти в поне две последователни измервания с или без болка в десен горен квадрант
- Неврологични усложнения: наличие на хиперфлексия придружена с клонуси; тежко главоболие персистиращи визуални скотоми; слепота, гърчове или еклампсия.
- Хематологични усложнения, характеризиращи се с намалени тромбоцити под 150.000 дл.

7. Утеро-плацентарна дисфункция, характеризираща се с наличие на фетална растежна ретардация (ФРР).

Гестационната хипертония се дефинира, като хипертония развиваща се “de novo” след 20 г. с. от бременността и не е придружена от някои от по-горе изложените характеристики. ПЕ насложена при хронична хипертония се диагностицира когато хроничната хипертония е придружена от един или повече от горните белези (табл. 2).



табл. 2 Ревизирана ISSHP дефиниция за ПЕ (2014).

Хипертония развиваща се след 20 г.с., проявяваща се с един или няколко от следните симптоми

Протеинурия

Майчина органна дисфункция:

- Ренална инсуфициенция
- Чернодробна некроза
- Неврологични усложнения
- Хематологични усложнения

Утеро-плацентарна инсуфициенция

- Фетална растежна ретардация

8. “White coat” хипертония

Характеризира с хипертония диагностицирана в клинични условия, но с нормални измервания на кръвното налягане в домашна обстановка. Диагнозата се потвърждава като се повтарят измерванията на кръвното налягане след 24-часовото му амбулаторно мониториране.

9. Гестационна протеинурия

Дефинира се като откриване на значима протеинурия, както е определено по-горе, без придружаваща хипертония или първична бъбречна болест.



Класически рискови фактори и маркери при ПД

Според препоръките на NICE бременните жени се класифицират като високо рискови за развитие на ПЕ, ако имат поне един високорисков или два средно рискови фактори. Обаче, приложен по този начин, скрининговият модел за ПЕ е с лоша предиктивна стойност и би идентифицирал много малка част от жените, които в действителност развиват ПЕ през бременността. Проучване на 120 492 едноплодни бременности в 11-13 г. с., включително 2.704 (2.2%), които са развили ПЕ, спазвайки препоръките NICE показва, че 11% от всички бременности ще се класифицират като високо рискови, но с този метод ще бъдат диагностицирани само 35% от всички случаи с развита ПЕ и 40% от ранната ПЕ (таблица 3).

Таблица 3. Майчини рискови фактори за ПЕ според критериите на NICE.

Високорискови фактори (всеки един)
<ul style="list-style-type: none">• Хипертензивно заболяване с предишна бременност• Хронично бъбречно заболяване• Диабет Тип 1 или Тип 2• Хронична хипертония• Автоимунно заболяване като Антифосфолипиден синдром
Средно степенни рискови фактори (два или повече)
А) Първа бременност
Б) Възраст 40 години и повече
В) Интервал между бременностите повече от 10 години
Г) Индекс на телесна маса ≥ 35 кг./м ² при първа визита
Д) Фамилна анамнеза за ПЕ
Е) Многоплодна бременност

Алтернативен подход при скрининга за ПЕ е първо да се определи първоначалния индивидуален риск за всеки пациент с помощта на мултивариабилан анализ. Той определя приноса на всеки един майчин фактор и отчита взаимовръзката между всеки един от тях вместо използването им по отделно, както препоръчва NICE. Този риск може да бъде модифициран като резултат от различни вариации, комбинирайки биофизичните и биохимични измервания. Рискът за ПЕ се увеличава значимо с увеличаване на възрастта при пациенти от Афро-Карибския и Южно Азиатски етнос в сравнение с Кавказките жени; при тези с медицинска анамнеза за хронична хипертония, диабет и системен лупус еритематозус/антифосфолипиден синдром; при жените, чиито майки са развили ПЕ по време на бременността и при тези



развили ПЕ с предходна бременност. Много висок риск за ПЕ се отчита и при жени забременели чрез ин витро фертилизация в сравнение с жените със спонтанна концепция.

Рискът за ПЕ намалява при монограждалите жени без анамнеза за предишна ПЕ. Протективният ефект при голям интервал между бременностите е в обратно пропорционална зависимост от времето за настъпване на следваща бременност. Рискът за ПЕ е много по-нисък при бременностите с интервал над 15 години.

1. Етническа принадлежност

Рискът от развитие на ПЕ е по-голям при жени от Афро-Карибски произход (OR 2.60) и при жени от Южна Азия (OR 1.73) в сравнение с тези от Кавказки произход. Подобна расова диференциация се наблюдава и при риск от смърт от кардиоваскуларни заболявания при не бременни пациенти. Генетична предразположеност и други гени могат да допринесат за повишена чувствителност към сърдечно-съдови заболявания при пациенти от Афро – Карибски расов произход и при пациенти от Южна Азия, живеещи в Обединеното кралство.

2. Майчина възраст

Рискът от ПЕ нараства експоненциално с възрастта на майката, а след навършване на 40 години риска се увеличава два пъти в сравнение с този на по-младите жени. Увеличаването на възрастта се свързва с повишена инсулинова резистентност, повишена чувствителност и прогресивно увреждане на съдовия ендотел. Наблюдава се и увеличение на склеротични лезии в миоетралните артерии в около 10% от артериите при възраст до 18 години и се увеличават с >80 при възраст след 40 години.



3. Ин Витро фертилизация

Рискът за ранна ПЕ е три пъти по-висок при бременностите получени след ин витро фертилизация в сравнение с тези получени при спонтанна концепция. Проучванията потвърждават, че рискът за късна ПЕ не се увеличава. Тези резултати доказват, че асистираната репродукция по неясен, все още, патогенетичен механизъм води до нарушена плацентация и нарушено ремоделиране на спиралните артерии и съответно до развитието на ранна ПЕ и такава с тежко клинично протичане. Рискът от развитие на ПЕ, на практика, е много висок при бременности настъпили чрез асистирана репродукция, където е използвана донорска сперма (OR 2.54).

4. Хронични заболявания

Хронична хипертония, бъбречно заболяване, диабет и антифосфолипиден синдром се асоциират с 2-10 пъти по-висок риск за ПЕ. При тези заболявания е налице тежка ендотелна дисфункция и физиологично настъпилата бременност задейства развитието на ПЕ при липса на плацентарна дисфункция. От друга страна, ако е налице нарушена плацентация, то развилата се ПЕ е с много тежка клинична изјава.

5. Антропометрични показатели – ИТМ

Наднорменото телесно тегло и затлъстяването са основни рискови фактори за развитието на ПД и захарен диабет (ЗД) Тип 2. Рискът за развитие се определя от процента и разпределението на мастната тъкан под формата на подкожна и висцерална мастна тъкан. Двата вида се различават морфологично. Подкожната мастна тъкан се състои от инсулин-чувствителни адипоцити, които имат слаба липолитична активност и висок капацитет за поглъщане на свободни мастни киселини и триглицериди от циркулацията, като по този начин предотвратяват отлагането им в други тъкани и осъществяването на липотоксичен ефект. Висцералната мастна тъкан се състои от големи инсулин-резистентни адипоцити, които имат висока метаболитна и липолитична активност, генерирайки свободни мастни киселини. Повишената концентрация на свободни мастни киселини от своя страна допринася за двата основни патогенетични механизма при ЗД – индуцира инсулинова резистентност (ИР) на ниво мускули и черен дроб и потиска инсулиновата секреция на ниво β -клетка.



Освен по този механизъм, мастната тъкан се разглежда и като ендокринен орган с висока активност, продуциращ редица молекули-адипоцитокени, които участват в липидния и въглехидратен метаболизъм.

Сравнително добре е проучена ролята на наднорменото телесно тегло и затлъстяването по време на бременност. Данни от проучване сред 6 674 бременни жени установява по-висока честота на прееклампсия, гестационна хипертония, гестационен захарен диабет и нужда от индукция на раждането при жени със затлъстяване. Процентът на настъпилите отклонения корелира със степента на затлъстяване. Висок е процентът и на приложеното цезарово сечение като метод на родоразрешение, като той е най-висок при жени с трета степен на затлъстяване. При жените със затлъстяване се наблюдава и по-висок процент на преждевременно раждане, мъртво раждане или нужда от интензивни грижи за новороденото. Освен изходното тегло на жената, важен рисков фактор се явява и теглото, придобито по време на самата бременност. Данните от скоро проведени проучвания показват, че придобитото гестационно тегло е независим рисков фактор за обща мастна тъкан и нейното разпределение в организма на новороденото. Мета-анализ на проучвания, с общ брой над 470 000 изследвани жени, сочи, че хранителният режим е най-ефективния метод за редукция на телесното тегло по време на бременност и води до намаляване на риска от гестационна хипертония, прееклампсия и раменна дистокия. Резултатите от същия мета-анализ показват, че няма неблагоприятни последици за плода или майката при спазването на хранителен режим.

6. Фамилна анамнеза за ПЕ

Фамилната анамнеза за ПЕ при майката, сестрата и/или и при двете се свързва с 3-4 пъти по-висок риск за ПЕ. Това най-вероятно е свързано с конкретна генетична предиспозиция.

7. Паритет

Рискът за ПЕ при първескини е три пъти по-висок в сравнение с жени, които не са развили ПЕ с предишната си бременност. Обяснение на тази асоциация се дава с хипотезата за имунната маладаптация при първескини като причина за нарушена фето-плацентарна адаптация в следствие на наличието на бащини антигени, при което



майчината имунна система реагира с патологичен отговор, водещ до клинична изява на ПЕ. Рискът за преeklampсия е по-нисък при многораждателите жени, поради повтарящата се майчина експозиция и/или адаптация към специфичните чужди антигени на бащата. Ако партньорът бъде сменен то рискът се увеличава, ако жената е първексиня.

8. Интервал между две бременности

Защитният ефект срещу ПЕ на предишна бременност без ПЕ, намалява с времето между предходната и сегашната бременност, така че след 15 години рискът от ПЕ е приблизително същия като този при раждали жени.

9. Предишна ПЕ

Акушерската анамнеза за предишна ПЕ повишава риска за развитието ѝ и в бъдещи бременности. Жените с предишна ПЕ имат между 7-10 пъти по-висок риск за развитие на ПЕ при последваща бременност (фигура 2).



Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LC, Nicolaides KH. A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther* 2012;32:171

фиг. 2 Основни рискови фактори за ПЕ



Средно артериално налягане

Голям брой маркери са изследвани за ролята им при изчисляване на риска за ПЕ, но само два биофизикални и два биохимични маркера са показали последователна предиктивна стойност. Първият биофизикален маркер използван в предиктивния скринингов модел е средното артериално налягане.

При ПЕ, хипертония се развива в резултат на вазоконстрикция и намалена съдова перфузия. Въпреки, че хипертонията е само вторичен белег на ПЕ, това е важен симптом, тъй като е ранна индикация на заболяването. Това подчертава важността на точния мониторинг на кръвното налягане по време на пренаталните грижи.

Вероятността от развитие на ПЕ нараства в следствие на определени фактори като майчина анамнеза, включително Афро-Карибска етническа принадлежност, нулипаритет, висок индекс на телесна маса и предишна и/или семейна анамнеза за ПЕ. Обаче ако скринингът за ПЕ бива извършван само на база майчина анамнеза би бил с диагностична честота само около 30% и ФПЧ от 10%. Няколко проучвания във втори триместър демонстрират повишаване на диагностичната честота от 52% до 8% респективно 93% в зависимост от зададените критерии и използвания протокол за измерване.

Първото проучване, използващо автоматични устройства за измерване на кръвно налягане направено сред 983 жени в гестационен срок между 9-12 г. с. определя максимално допустимите нормални и патологични стойности (>90 мм/Нг) на средно артериално налягане. То съобщава за диагностична честота от 92% при много висока ФПЧ от 38%. Използваната дефиниция за ПЕ в проучването не е приета от нито една професионална организация, тъй като е основано на развитието на гестационната хипертония и връзката ѝ с повишаване на теглото и протеинурия само от един плюс при случайно изследване.

Точната оценка на измерването на кръвното налягане е било възпрепятствано от значителна вариабилност, тъй като кръвното налягане е строго индивидуално за всеки човек. При измерване на кръвното налягане по време на почивка, първият запис е с най-високи стойности, като всеки следващ намалява със запознаването на пациента с процедурата. Специалистите препоръчват да се правят серия от измервания докато се постигне ниво на стабилност на резултатите.



В съвременната клинична практика, използването на живак сфингоманометри остава златен стандарт за неинвазивен мониторинг на кръвно налягане, но съществуват опасения относно клиничните характеристики и безопасността на тези инструменти. Човешката грешка е най-голямото ограничение при този тип измерване. Други съображения включват скоростта на свиване на маншет дефлация, използването на правилния размер на маншета, разликата в различното кръвно налягане в двете ръце, както и позицията на ръцете и позата на тялото, които оказват значително въздействие върху определянето на кръвното налягане. Въвеждането на автоматизирано измерване на кръвното налягане позволява прости стандартизирани и повторяеми измервания. То елиминира много от грешките свързани с конвенционалния сфингоманометър, но и тяхната употреба все още изисква правилния избор на размер на маншета и правилното позициониране на пациента. За да бъде коректно измерването се използват автоматизирани устройства като ЗВТО-А2, Microlife, Tairei, Taiwan, които се калибрират на определен интервал от време.

Към момента е наложен протоколът за измерване на средно артериално налягане препоръчан от Австралийската Асоциация по Сърдечно-Съдови заболявания:

1. Използват се валидирани автоматични апарати за измерване на кръвно налягане и на двете ръце периодично калибрирани на равни времеви интервали.
2. Пациентките се подлагат на измерването след покой от 5 минути.
3. Измерванията се взимат в седнала позиция на пациентката с облегат гръб и некръстосани крака, ръцете са позиционирани на нивото на сърцето.
4. Правят се последователно и едновременно измервания по два пъти и на двете ръце с минута интервал между тях.
5. В зависимост от анатомичните особености и обиколка на предмишницата се използват маншони с различен диаметър: малък - < 22 см., нормален - 22-32 см. и голям - 33-42 см.
6. Използва се средната стойност от четирите измервания при изготвянето на предиктивния модел.



Само Poon et al. заедно с Кралския колеж в Лондон правят проучване на 5 590 едноплодни бременности в първи триместър между 11+0 до 13+6 г. с.

Използван е проспективен модел при измерване на средно артериално налягане. При това проучване е използвана майчината анамнеза – възраст, етническа принадлежност, тютюнопушене, употреба на алкохол и други забранени субстанции; медицинска анамнеза – данни за хронично високо кръвно налягане, диабет, антифосфолипиден синдром, тромбофилия, използването на медикаменти, включително на хипретензивни, антидепресанти, антиепилептични, противовъзпалителни, противовирусни, аспирин, бетаиметици, инсулин, литиум, стероиди или тироксин; паритет – нулипара без раждане след 23 г. с.; акушерска анамнеза, включваща предишна бременност с ПЕ и фамилна анамнеза за ПЕ (сестра, майка или и двете). Измерени са височината и теглото на пациентките, както и ИТМ, калкулиран в килограми на квадратен метър. Кръвното налягане е измервано с автоматични устройства ЗВТО-А2, Microlife, калибрирани регулярно по време на проучването. Измерванията са направени от лекари със специфична подготовка за използване на машините последователно след почивка от 5 мин. Кръвното налягане е измервано едновременно и на двете ръце на пациентките в няколко серии с интервал от 1 минута, докато вариацията между резултатите са не повече от 10 мм./Hg при систолно налягане и 6 мм./Hg при диастолно налягане. След това средното артериално налягане е калкулирано за всяка ръка като средна стойност на две стабилни последователни измервания, както е препоръчано от Австралийската



Асоциация по Сърдечно-Съдови заболявания. При това проучване е взето под внимание най-високото финално средно артериално налягане за анализ на резултатите. За целите на скрининга средното артериално налягане, ултразвуковата находка, майчините характеристики, включително демографските особености, акушерската и медицинската анамнеза се въвеждат в специализиран софтуер. Акушерската документация е проследена при всички жени развили високо кръвно налягане по време на бременността за точно детерминиране на хипертензивно състояние като хронична хипертония, ПЕ или ГХ. Също за качествен контрол в това проучване са изследвани 500 рандомизирано подбрани пациенти без развита ПЕ. Целенасочено е проследен изходът от бременността на случаи с развита ПЕ и гестационна хипертония (ГХ) с или без малки за гестационната възраст фетуси.

Статистически анализ на данните от направеното проучване (Poou et al.)

За целите на статистическия анализ използван от Poou et al.:

Жените са разделени в 3 групи според изхода от бременността:

1. Развили ПЕ
2. Развили ГХ
3. Неразвили ПЕ или ГХ и родили деца с тегло над 10-ти персентил след корекция на гестационната възраст

Под внимание са взети полът на новороденото, майчината етническа принадлежност, тегло, височина и паритет.

1. Разпределението на средното артериално налягане е превърнато в Гаусово след логаритмична трансформация.
2. Използван е мултиплен регресионен анализ за определяне на това кои фактори от майчините характеристики, медицинската и акушерска анамнеза и гестационна възраст са сигнификантно предиктивни на логаритъм за калкулиране на средно артериално налягане (log MAP) в незасегнатата група.
3. Разпределението на log MAP е представено като произведение от кратно на медианата (MoM) в незасегнатата група и изчислено в групата с развита ПЕ и ГХ.
4. Използван е мултиплен регресионен анализ за определяне на факторите, имащи сигнификантна връзка за определяне на първоначалния риск за развитие на ПЕ и ГХ (майчини характеристики, медицинска и акушерска анамнеза).

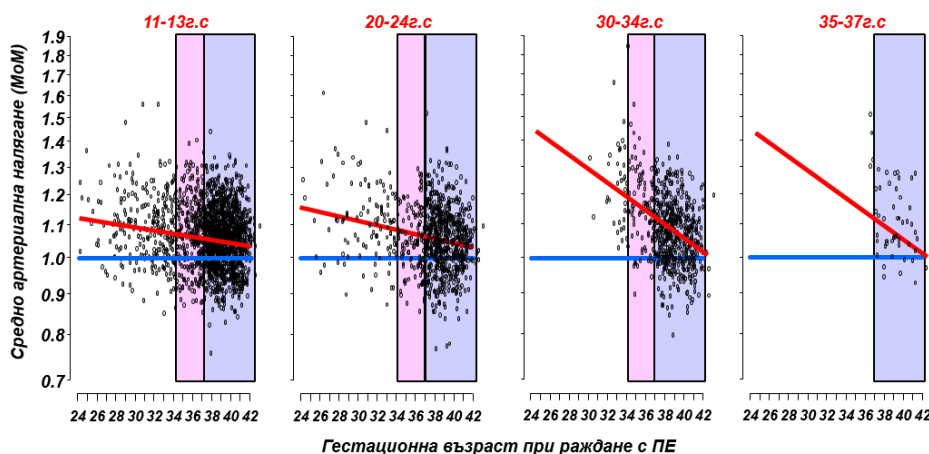


5. С помощта на софтуер е определено вероятното отношение според наличната дистрибуция на \log MoM стойностите при незасегнатата група и за останалите две групи бременности с усложнения.
6. Изчислен е специфичният за всеки пациент риск за хипертензивни усложнения от произведението на първичния риск и вероятното съотношение.
7. Калкулирани са диагностичната честота и фалшиво положителната честота на респективни пропорции от бременностите с развита ПЕ и ГХ (ДЧ) и незасегнатите такива (ФПЧ) с MoM стойности над предварително зададени норми. За целта е използван статистически софтуер SPSS 15.0 (SPSS Inc).

Обсъждане

Това проучване установява, че комбинираният скринингов модел в първи триместър, използващ средно артериално налягане, идентифицира успешно около 60% от пациентите, развиващи ПЕ няколко месеца по-късно от момента на изследването и около 40% от тези, развиващи ГХ при 10% ФПЧ. Използването на майчината анамнеза и средно артериално налягане е възможно най-евтиния и достъпен скринингов модел. Този модел е приложим в ранните срокове от бременността и дава възможност да бъде комбиниран едновременно със скрининга за хромозомни анеуплоидии, което дава възможност за потвърждение на гестационната възраст според парieto-сакралните измервания, да се изключат големи фетални дефекти и да се използват майчините серумни фактори като човешки хорионгонадотропен хормон, PAPP-A и PIGF и да се калкулира специфичния за пациента риск, както за хромозомни дефекти така и за ПД. Много важно е използването на майчините фактори и анамнеза за определяне на първичния риск, който се получава като комбинация от вероятното съотношение от биофизикални и биохимични измервания (фиг. 3).

СКРИНИНГ	Преeklampсия		
	<34г.с	34-37г.с	>37г.с
Анамнеза	50%	37%	35%
МАР 11-13г.с	69%	55%	46%
МАР 20-24г.с	69%	49%	45%
МАР 30-34г.с		76%	49%
МАР 35-37г.с			65%



фиг. 3

При незасегнатата група, която не развива ПЕ или ГХ, средното артериално налягане намалява с гестационната възраст и се увеличава с майчината възраст и ИТМ; намалява при пушачки и при всички етнически групи с изключение на популацията на белите жени и е сигнификантно високо при тези с фамилна или лична анамнеза за ПЕ. Рискът за развитие на ПЕ нараства с увеличаване на ИТМ и е сигнификантно по-висок в групата на Афро-Карибските жени в сравнение с тези от останалите етнически групи. Консенсусно е взето решение, че пациенти с фамилна и/или лична анамнеза за ПЕ са със съответно 7 и 3 пъти по-висок риск от развитие на ПЕ и ГХ в сравнение с тези без такава анамнеза.

Ултразвуковите доплерови проучвания показват, че повишения импеданс на кръвотока в УтА при жени, развиващи ПЕ са в обратна зависимост от гестационната възраст при раждането. Противоположно на доплеровите проучвания Roop et al. доказва, че средното артериално налягане като кратно на медианата в МоМ в 11+0 до 13+6 г. с. при жени, развиващи ПЕ не се променя сигнификантно с гестационната възраст при раждането. Ето защо, измерването на средното артериално налягане е еднакво ефективно като скринингов метод, както за ранна така и за късна ПД. Това проучване доказва необходимостта от спешни доказателства по отношение на етиологията и патогенезата за ранна и късна ПЕ, за да може да се приложи по-ефективно скрининга съответно за ранна и късна ПЕ.



В нашето изследване скрининговият модел не включва измерване на САН и достоверна статистика липсва по отношение на този важен биофизикален маркер.

Утеринни артерии пулсативен индекс (UtA PI)

Вторият биофизикален маркер, широко проучван при изготвянето на предиктивния скринингов модел за ПЕ, е изследването на средната стойност на пулсативния индекс от двете УтА чрез доплерова велосиметрия.

Доплеровото изследване е неинвазивен метод за изследване на утероплацентарната циркулация. Няколко проучвания, използващи цветно картиране на дисталните клонове на УтА демонстрират сигнификантно намаляване на резистентността на спиралните артерии с напредване на гестационната възраст, започваща от първи триместър, което е следствие на физиологичните промени (Carbillon et al., 2001). На лице е намаляване на импеданса на кръвотока до 24-26 г. с. в следствие на трофобластна инвазия на спиралните артерии и тяхното превръщане от тесни мускуларни кръвоносни съдове до ниско резистентни широки такива с намалена гладка мускулатура (Campbell et al. 1983). Продължаващото намаляване на импеданса с напредване на гестационната възраст е най-вероятно в следствие на хормонален ефект на бременността. Наблюдавания персистиращ висок импеданс на кръвотока в УтА потвърждава индиректно абнормената плацентация. Предишни хистологични находки от плацентарното легло при бременности засегнати с ПЕ показват добра корелация с високия резистентен индекс в УтА (Oloffson et al., 1993; Aradema et al., 2001).

- ***Методика на доплеровото изследване в първи триместър***

Изследването на средната стойност от пулсативния индекс и на двете утеринни артерии показва сигнификантно покачване в 11-13 г. с. при пациенти развиващи ПЕ, а разпределението намалява с увеличаване на гестационната възраст при раждането в случаите с развила се ПЕ (Jurkovic et al., 1991; Kaminipetros et al., 2001). Методологията и възможността за изследване на УтА в първи триместър е демонстрирана още преди 10 години в едно от проучванията на Martin et al., 2001.



Ултразвуковите критерии за осъществяване на доплерова велосиметрия на утеринните артерии в 11-13+6 г. с. включват:

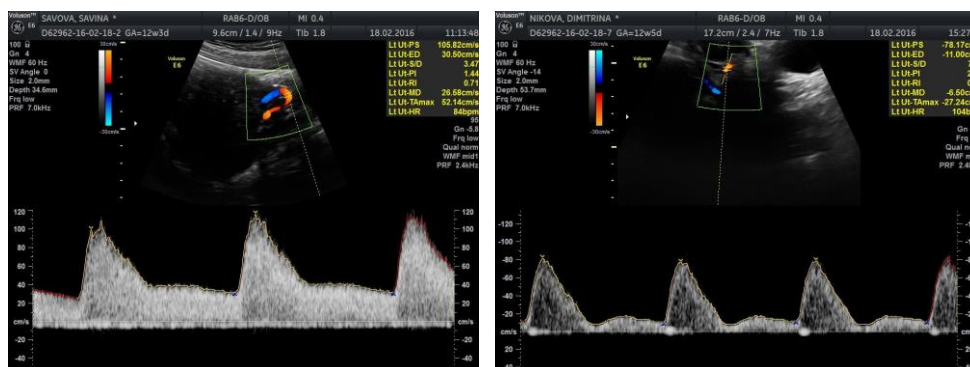
- След позитивиране на три последователни вълнови криви се измерва пулсативният индекс и на двете утеринни артерии и тогава се взима средната стойност и от двете.
- За изследване на кръвотока в маточните артерии са използвани апарати с много висока разделителна способност обикновено с 3Д и 4Д режим на работа. Изследването се извършва на високо специализирани машини клас GE, Philips, Medison. Използват се пулсово и цветно картиране. Вълновите криви на скоростта на кръвотока се регистрират с 3.5 MHz и 5 MHz чрез трансабдоминален конвексен трансдюсер с 3.2 MHz доплерова честота.
 - Изследването се провежда трансабдоминално, поставяйки ултразвуковата сонда лонгитудинално в супрапубичното пространство.
 - За елиминиране на високо амплитудните сигнали, произхождащи от съдовите стени се използва филтър с честота 50 Hz.
 - Доплеровото изследване се извършва в легнало положение на бременната по гръб. Трансдюсерът се поставя успоредно на предна маточна стена в нейната истмична част така, че да се проследи а. iliaca comunis до мястото на бифуркацията ѝ. След това трансдюсерът се насочва медиално в същия план, при което се появява изображението на маточната артерия. Тя има прав ход и ехогенни стени. Изонационният прозорец се поставя приблизително на 1 см. медиално от мястото, в което маточната артерия пресича а. iliaca externa.
 - След идентифицирането на всяка УтА се поставя пулсативен 'pulse wave' доплер с акустичен прозорец от 2 мм. ширина, за да покрие целия съд.
 - Специално внимание се обръща на ъгълът на изонация, който трябва да е под 30 градуса.
 - Максималното систолно налягане в съда трябва да бъде не по-малко и повече от 60 см. в секунда, за да може акуратно да се оцени точния съд, а не негово разклонение. Регулира се дълбочината така, че акустичния прозорец да попадне в лумена на съда. Ширината му се променя в зависимост от диаметъра на лумена на изследвания съд. В този момент, започва регистрирането на вълнови криви и звукови сигнали с типична за маточните артерии характеристика.



Измерванията се извършват след регистриране на минимум 10 последователни и с добро качество вълнови криви. Пулсативният индекс (PI) се измерва в ляво и в дясно. Чрез компютърна програма се изчисляват RI и PI, като се усредняват стойностите от 3 последователни цикъла. Взима се предвид средната стойност от двата PI, тъй като плацентата е разпределена неравномерно между стените на матката.

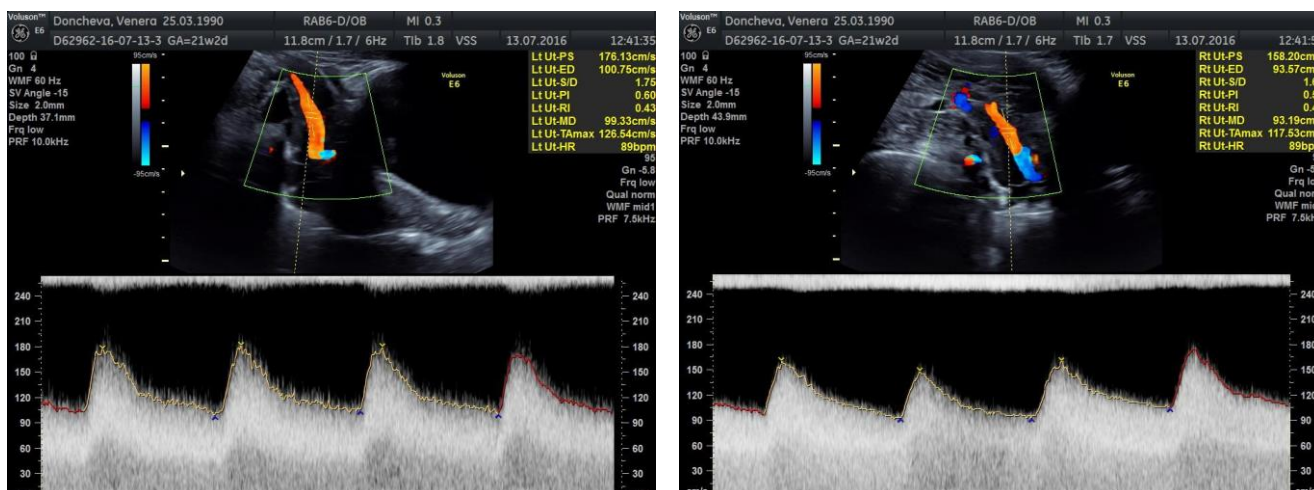
RI се изчислява по формулата $(S-D)/S$, където S е пиковата систолна скорост, а D е крайната диастолна скорост. За статистическа обработка най-често се използва средния RI за двете маточни артерии. PI се изчислява по формулата $(S-D)/A$, където S е пиковата систолна скорост, D е крайната диастолна скорост, A е средната времева скорост за 1 сърдечен цикъл.

Субективно се оценява наличието или липсата на инцизури в началото на децелерационната фаза. Съдовата резистентност в маточните артерии се променя в хода на бременността. През първия триместър се регистрират криви с високи PI и RI и наличие на инцизури в началото и в края на децелерационната фаза (фиг. 4 – Изследване на утеринни артерии в първи триместър).



фиг. 4 Изследване на утеринни артерии в първи триместър

С напредване на бременността кривите се превръщат в нискорезистентни, с ниски PI и RI и без диастолни инцизури (фиг. 5 - Изследване на утеринни артерии във втори триместър).



фиг. 5 Изследване на утеринни артерии във втори триместър

За патологични вълнови криви във втория триместър се приемат тези, при които се установява намален диастолен кръвоток и повишена пулсативност. Израз на последното са високите стойности на RI и PI. Вторият много важен патологичен белег е наличието на инцизури в ранната диастолическа фаза.

Като част от експлоративния анализ, множествена линейна регресия на модела се прилага по формулата $\log_{10} \text{UtA PI}$ за всеки един триместър и продължителните променливи се разпределят в групи и се представят като фактори, които помагат за идентифициране на подходящи стойности. Регресивната елиминация се използва, за да идентифицира потенциално важни находки при модела и се отстраняват тези, които са неспецифични променливи. Ефективният размер бива оценен като стандартно отклонение като критериите за това стандартно отклонение не трябва да са по-големи от 0.1 стандартно отклонение, за да е статистически достоверен изградения модел. След това се използва резидуален анализ, за да се оцени чувствителността на модела.

Графичното разпределение на отношението между г. с. и UtA PI стойности, както и ефектът на майчината възраст, тегло и височина и други характеристики, влияещи на стойностите на UtA върху статистическата графика или характеризирането им като средни стойности върху MoM, се използва като финален статистически модел за оценка в случаите с продължителна ковариация.

Пулсативният индекс на двете утеринни артерии се превръщат в кратни на медианата, за да се коригират разликите в нормалните стойности за съответната гестационна възраст.



Plascencia et al., съобщават, че при изследване на сбора от пулсативните индекси и на двете утеринни артерии в първи триместър, са добър прогностичен маркер за откриване на високо рисковите пациенти, които биха развили ПД. Тези изводи са аналогични на тезите съобщени и от други автори като Spencer et al. Те също използват среден PI индекс на утеринните артерии във втори триместър с подобна сензитивност и чувствителност на метода за прогноза на ранна ПЕ в сравнение с контролната група.

- **Статистически анализ**

Определени са следните седем стъпки при изготвянето на анализа:

1. Пациентите са разделени на четири групи в зависимост от изхода на бременността и типа усложнение: ПЕ, ГХ, ФРР и без развита ПЕ, ГХ и ФРР.
2. Разпределението на УтА PI е направено по Гаус след логаритмична трансформация.
3. Използван е мултирегресионен анализ за детерминиране на факторите от майчини характеристики, медицинската и акушерска анамнеза и гестационната възраст, като сигнификантен предиктор на log УтА PI при незасегнатата група пациенти.
4. Определено е разпределението на log УтА PI, изразено като кратно на медианата при незасегнатата група както и в групата с ПЕ, ГХ и ФРР.
5. Използван е мултирегресионен анализ за определяне на това кои фактори от майчините характеристики, медицинската и акушерска анамнеза и гестационна възраст са сигнификантно с най-голям принос при определяне на първичният 'a priori risk' за ПЕ, ГХ и ФРР.
6. Вероятното отношение 'Likelihood ratio' е изчислено на базата на получените стойности от логаритмично разпределение на кратно на медианата 'log MoM', както при групата с незасегнатите пациенти, така и в групата с ПЕ, ГХ и ФРР.
7. Изчислен е специфичният индивидуален риск за всеки пациент чрез умножението на добре определения първичен риск 'a priori risk' с вероятното отношение 'likelihood ratio'.

Скринингът за ПЕ основан на доплеровата велосиметрия на УтА е на практика много по-ефективен за откриване на жените, развиваща тежка ранна ПЕ в сравнение с тези развиващи късна ПЕ, ГХ и ФРР.



Фалшиво положителната честота при използването на този метод за оценка на риска е около 10% с диагностична честота в случаите, налагащи родоразрешение преди 34 г. с. около 82% в сравнение с диагностична честота от 31% за късна ПЕ, 12% за ГХ и 18% за ФРР. Тази констатация е особено важна, тъй като ранната ПЕ се асоциира с увеличен риск за перинатална заболеваемост и смъртност, а също и сериозни краткосрочни и дългосрочни тежки усложнения при майката.

И нашите данни са в съгласие с проучванията, визиращи доплеровата велосиметрия във втори триместър и резултатите публикувани от патологоанатомичните проучвания, демонстриращи специфични плацентарни лезии при пациенти развили ПЕ, които са в обратна зависимост от гестационната възраст при раждането.

Избрахме гестационна възраст 11+0 до 13+6 г. с., тъй като това е времето за универсален скрининг за хромозомни анеуплоидии и структурни дефекти, предлаган на всички бременни жени в момента на територията на Република България. Скрининговият метод комбинира ултразвукова и биохимична находка.

- **Методика на доплеровото изследване във втори триместър**

Изследването на средната стойност от пулсативния индекс и на двете утеринни артерии във втори триместър от бременността показва сигнификантно покачване в 20-24 г. с. при пациенти, развиващи ПЕ.

Развитието на ПЕ се смята, че е резултат на нарушена трофобластна инвазия на майчините спирални артерии и тяхното преобразуване от тесни богати на гладка мускулатура кръвоносни съдове в широки, без съдържание на гладки мускулни влакна съдове. Както по-горе беше упоменато, при ултразвуковите доплерови проучвания физиологичният процес на трофобластната инвазия отразява намаляването на импеданса на потока в УтА между 6 г. с. и 24 г. с. и остава константен до края на бременността.

При бременностите, развиващи ПЕ пулсативният индекс на УтА се увеличава и в двата таргетни триместъра – първи и втори. Доплеровите проучвания в 12 г. с. и 22 г. с. показват около 10% фалшиво положителна честота на метода и около 40% и 50% диагностична честота, респективно. Патологоанатомичните проучвания показват преобладаваща специфична патологична находка при жените с ПЕ обратно пропорционално зависима от гестационната възраст при раждането. Това е



съпоставимо с резултатите от доплеровите проучвания, които съобщават за 10% фалшиво положителна честота и диагностична честота от 80% и 85% при изследване на УтА в 12 г. с. и 22 г. с., респективно.

При комбинирания скрининг, използващ майчините фактори и УтА PI в 11+0 г. с. до 13+6 г. с. е с диагностична честота за ранна ПЕ около 90.9% при ФПЧ от 15% и след включването на средната стойност от УтА PI в 21+0 г. с. до 24+6 г. с. диагностичната честота е същата, но се наблюдава намаляване на ФПЧ до 5%.

- **Утеринни артерии в 30-34 г. с.**

Изследването на УтА в трети триместър от бременността е проучвано от няколко европейски колектива. Резултатите от тях са сходни и доказват, че високият пулсативен индекс на УтА в 30-34 г. с. се асоциира с висок риск от развитие на насложена ПЕ, раждане на плод с ФРР и мъртва раждане.

За статистически достоверна оценка на резултатите от изследването на средния пулсативен индекс на УтА, като скринингов маркер е използван мултивариабилан регресионен анализ, показващ правопрпорционална връзка при прогнозирането на мъртва ражданията според майчиното тегло, Афро-Крибския етнос и Z-score на родилното тегло. Стойностите се превръщат по кратко на медианата $\log MoM$ ($R=0.148$, $r<0.0001$).

Унивариабилан и мултивариабилан логистичен регресионен анализ е използван за установяване на $\log MoM$ на УтА PI, имащо сигнификантна връзка с майчините характеристики, медицинската и акушерска анамнеза за прогнозиране на неблагоприятния перинатален изход. ДЧ и ФПЧ при скрининга на база УтА PI е оценен за всяка група по отделно. Използва се специфичен софтуерен пакет за обработка и анализ на данните SPSS 22.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp, 2013).

При малките за гестационната възраст фетуси високият пулсативен индекс на УтА в този гестационен срок се асоциира също и с висок риск от фетален дистрес синдром при раждането, налагащ спешно цезарово сечение, а също и с ниски нива на pH от пъпната връв и нисък АПГАР на 5 минути. Аргументирано, проучванията потвърждават, че ако неблагоприятният перинатален изход е в следствие на плацентарна дисфункция, то перинаталната грижа трябва да бъде насочена към откриването и мониторирането на бременностите с висок среден пулсативен индекс PI



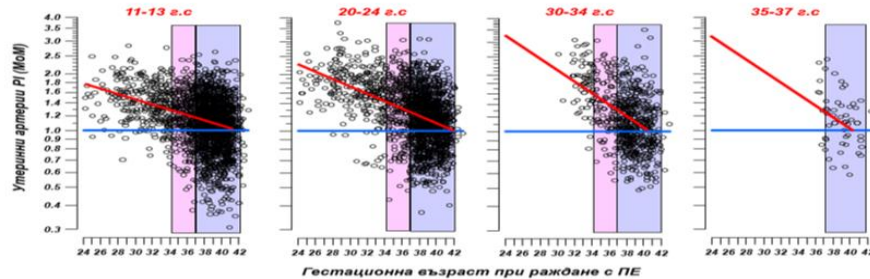
на УтА, а не само мониторирането на бременностите с малки за гестационната възраст фетуси. Проучванията също потвърждават, че шансът за неблагоприятен перинатален изход е много висок в групата на фетусите с ФРР в сравнение с групата на фетусите без ФРР, но също така огромен процент от случаите на неблагоприятен перинатален изход са в групата на нормално развиващите се фетуси с добре работеща плацента, включително и тези завършили с мъртвораждаване (70%) и спешно цезарово сечение заради фетален дистрес синдром (80%).

Измерването на средния пулсативен индекс на УтА допълва значимо скрининговия модел, включващ майчините характеристики, медицинската и акушерска анамнеза за откриването на бременностите с висок риск за перинатална загуба и фетален дистрес синдром при раждането. Приложен като самостоятелен скринингов маркер, средният пулсативен индекс на УтА има ниска прогностична стойност за конкретен неблагоприятен перинатален изход в групата без ПД, където ДЧ е от 6-16% и ФПЧ от 5 - 6%. В групата на фетусите с ФРР, ДЧ за мъртво раждане е около 24% и съответно 13% за фетален дистрес синдром.

Първо, основното предимство на скрининговия модел в трети триместър е възможността да се изследва голяма популационна група от бременни жени, идващи за рутинен преглед, широко използван за проследяване на феталния растеж и оценка на феталната и майчина доплерова велосиметрия. Второ, използва се специфична методология и добре обучени специалисти за измерване на утеринните артерии и приравняването на стойностите им по кратко на медианата след корекция на факторите, които влияят на измерванията. И трето, използват се голяма група добре приети маркери за неблагоприятен перинатален изход.

Основно ограничение, което показват резултатите при приложението на скрининговия модел в трети триместър е, че под специално акушерско наблюдение подлежат само пациенти с висок риск, но не и тези с нормална доплерова находка. Високият среден пулсативен индекс на УтА в 30-34 г. с., като самостоятелен скринингов маркер, прогнозира около 50% от случаите с насложена предтерминна ПЕ и около 33% от бременностите с ФРР без развита ПЕ. ДЧ за развита ПЕ на термин и ФРР на термин според повечето проучвания е около 13% и 9%, респективно (фиг. 6).

СКРИНИНГ	Преeklampсия		
	<34г.с	34-37г.с	>37г.с
Анамнеза	50%	37%	35%
УТА PI 11-13 г.с	69%	47%	40%
УТА PI 20-24 г.с	65%	62%	39%
УТА PI 30-34 г.с		61%	34%
УТА PI 35-37 г.с			40%



фиг. 6

Скрининг за ПЕ чрез майчини биохимични маркери

Голям брой биохимични маркери са проучвани като възможни участници в скрининговия модел за ПЕ. Много от тези фактори са плацентарни продукти, участващи в процеса на плацентация или са продукти на каскадата от процеси, водещи до нарушена плацентация и исхемия, в следствие, на което се активират деструктивни процеси и освобождаване на факторите на възпалението, които причиняват тромбоцитна активация и ендотелна дисфункция с последващо развитие на клинични симптоми на заболяването. Проучваните биохимични маркери, най-общо, са разделени на ангеогенни и антиангеогенни фактори на плацентата.

- **Ангеогенни плацентарни фактори**, участващи в трофобластната инвазия и плацентарния растеж и развитие:
 - Pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A)
 - Placental growth factor (PLGF)
 - Placental protein-13
 - Inhibin-A
 - Activin-A



- **Антиангеогени плацентарни фактори** отговорни за тромбоцитната активация:

- Soluble endoglin
- Soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1)
- Pro-inflammatory cytokine tumor necrosis factor- α
- P-selectin
- Pentraxin 3
- Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) и интерлевкин-6 (IL-6)

В последните години повечето проучвания доказват, че голяма част от тези маркери са неефективни за ранна прогноза на ПЕ. Най-добре проучени и с най-обещаващи резултати за ранна прогноза на ПЕ са PAPP-A и PLGF. Серумният PAPP-A е част от комбинирания скринингов модел за хромозомни анеуплоидии в първи триместър заедно с нухалната транслуенция и серумния свободен β -ЧХГ предлаган на повечето бременни жени в България в последните 7 години. Подобно, серумното ниво PLGF се оказва приложим и полезен биохимичен маркер в скрининга за хромозомни аномалии в 11-13 г. с. и може да се измерва в същата кръвна проба и автоматична машина, използвана за измерване на PAPP-A. Следователно, инкорпорирането на PAPP-A и PLGF в обща програма за ранен скрининг за ПЕ се постига лесно и на добра цена за пациента и специализираните клиники.

- ***Pregnancy associated plasma protein (PAPP-A)***

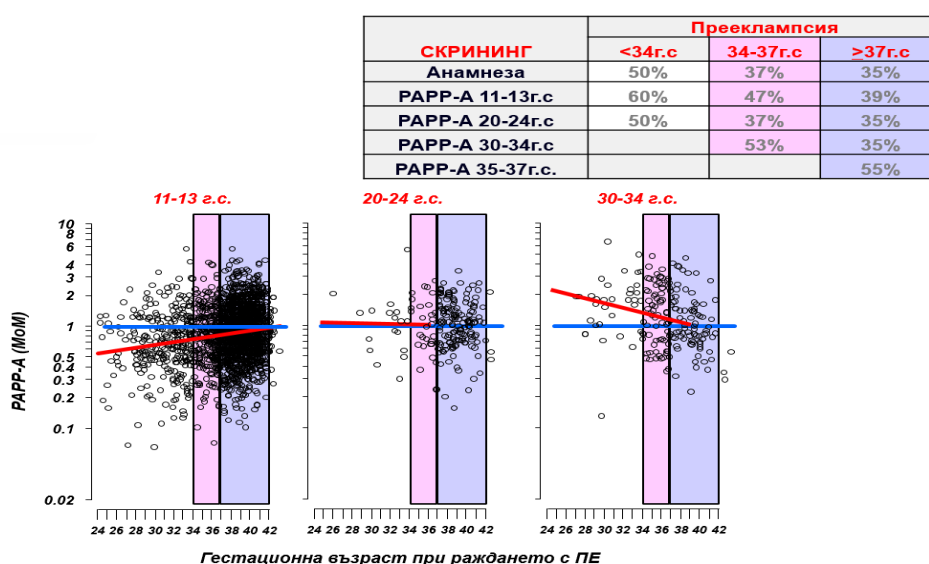
PAPP-A е един от двата биохимични маркера, използвани в скрининга за Даун между 11-13+6 г. с. Липсата на експресия на PAPP-A от плацентата на пациентки със синдрома на Cornelia de Lange – състояние, характеризиращо се с интраутеринна ретардация, лицев дисморфизъм, аномалии на крайниците и забавено психическо развитие, става причина за изследването на ролята на PAPP-A в човешкото развитие. Установено е, че ниските серумни нива на субстанцията се асоциират с повишен риск от анеуплоидии и нарушена трофобластна инвазия.

Ниските нива на PAPP-A през първия триместър при бременни без хромозомни аномалии се асоциират с неблагоприятен перинатален изход, включително ФРП, спонтанни аборти, ниско тегло при раждане, предтерминно раждане и ПЕ. PAPP-A изглежда че участва във въглехидратния метаболизъм по време на бременност, като

данните от проучвания сочат, че ниските му нива през първия триместър на бременността се свързват с развитието на ГЗД и лоша прогноза за изхода на бременността (неонатална хипогликемия, ниско тегло на новороденото, по-тежка жълтеница и нисък APGAR score. Механизмът на участие на PAPP-A в патогенезата на ГЗД не е напълно изяснен. Смята се, че PAPP-A действа индиректно като намаленото ниво на IGF води до развитието на хиперинсулинемия, нарушения във въглехидратната обмяна и е съответно обратна корелация със степента на инсулинова резистентност. Обаче, PAPP-A има малък принос като самостоятелен маркер за ранна прогноза за ПЕ и усложнения на бременността в следствие на ПД.

Клинично приложение

Измерването на серумните нива на PAPP-A е полезно и необходимо при рутинното скринингово изследване на бременностите за хромозомни анеуплоидии, дефекти на невралната тръба и неблагоприятен перинатален изход. Ефективното използване на серумното ниво на PAPP-A при оценка на риска в скрининговото изследване взема под внимание вариационностите от майчините характеристики, които влияят на стойностите при нормална бременност. При клиничното приложение на представения модел са направени важни корекции на вариационните коефициенти на биохимичните анализатори използвани при измерването на серумното ниво на PAPP-A, за да се намали до минимум процента на грешка (фиг. 7).



фиг. 7



За да се оцени нуждата от стандартизирането на стойностите даваме следния пример: При две жени с нормално настъпила спонтанна бременност в 11 г. с., едната от Европейски етнос, а другата от Афро-Карибски, и двете първескини, не пушачки, без анамнеза за инсулинозависим диабет, и двете на 35 год. и телесно тегло от 69 кг. и височина 160 см. и при двете измереното серумно ниво на PAPP-A в интернационални единици е 0.9IU/L. Кореспондиращите стойности по кратно на медианата са съответно 0.81 за жената от Европейски произход и 0.48 за Афро-Карибската, които са съответно на 33-ти и 9-ти персентили, респективно. Следователно, за едно и също измерено ниво на PAPP-A, рисковете и за двете обследвани усложнения на бременността, ПЕ и Тризомия 21 са по-високи при Афро-Карибската жената, отколкото при Европейската жена.

- **Серумен *Placental growth factor (PLGF)***

PLGF е димерен нискомолекулен гликопротеин, произвеждан от плацентата (синцитиотрофобласт, цитотрофобласт и екстравиламентозен трофобласт), ендотелните клетки на умбиликалната вена и хориокарциномните клетки. Принадлежи към групата на васкуларния ендотелен растежен фактор и играе важна и основна роля като локален медиатор в процеса на ангиогенезата и формирането на трофобластната инвазия на майчините спирални артерии. PLGF като локален медиатор стимулира ендотелната полиферация, миграция и оцеляването на ендотелните клетки в процеса на неоваскуларизацията. PIGF активира ангиогенезата чрез активиране на VEGF рецептор тип 1.

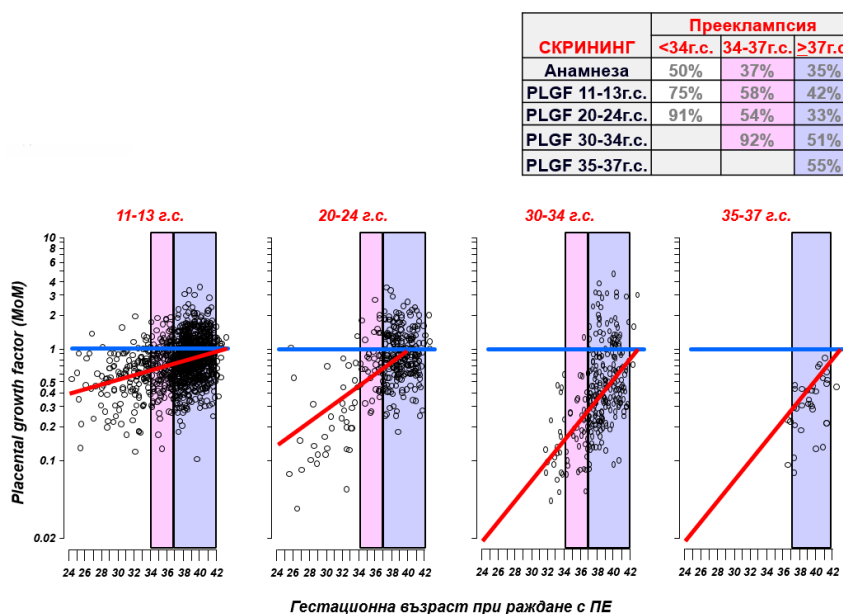
Също така, PIGF индуцира освобождаването на азотен оксид и съдоразширяващи простагландини в ендотелните клетки, което предполага, че има съществена роля за намаляване на съдовия тонус и кръвното налягане, а също е отговорен и за гломерулното възстановяване. Установява се, че анти-VEGF съединенията водят до увеличаване на апоптозата, нарушават гломерулното капилярно възстановяване и увеличават протеинурията, при мишите модели, водещо до развитие на мезангиопролиферативен нефрит. Освен това, е намерено, че екзогенно въвеждане VEGF води до ускоряване на бъбречното възстановяване при развит гломерулонефрит и експерименталната тромботична микроангиопатия. Тези данни



показват, че VEGF е важен не само в регулирането на кръвното налягане, но също и за запазване на целостта на гломерулна филтрационна бариера.

Проучванията показват, че развитието на ПЕ, особено ранната й форма, се асоциира с намалени серумни нива на PLGF през първи, втори и трети триместър от бременността. Промяната в концентрацията на PLGF води до нарушаване на баланса при формирането на плацентарната съдова ангиогенеза, която от своя страна се асоциира с развитие на ПЕ, поради нарушено физиологично формиране на плацентата.

Проучванията потвърждават, че промяна в концентрацията на PLGF става между 10 г. с. и 11 г. с. При едно от големите скринингови проучвания в 11-13+6 г. с. се установява, че измерването на серумното ниво на PLGF подобрява скрининговото засичане на ранната ПЕ с около 49% като самостоятелен фактор, а когато е в комбинация с майчините характеристики с около 59%. За късната ПЕ резултатите са съответно 38% и 43% (фиг. 8).



фиг. 8



Цел и Задачи

Целта на настоящата работа е да осмисли използването и да предложи скринингов модел за селектиране на жени с висок риск от развитие на ПЕ. За високо рисковите бременности целта е да се предложи клиничен и акушерски модел на поведение, покриващ нуждите на българското население.

- ***Поставени научно-изследователски задачи:***

1. Стандартизиране на анамнестични и биометрични данни за всички пациенти пациенти, които са свързани с повишен риск за развитие на ПД
2. Да се стандартизират срока и метода на изследване на утеринните артерии в 11-13 г. с.; 20-24 г. с. и 30-34 г. с.

2.1. Да се изследва чувствителността и специфичността на средната стойност на пулсативния индекс (УтА PI) от двете утеринни артерии като средство за УЗ скрининг и в трите триместъра на бременността.

3. Да се оцени ефективността от използването на биохимичните маркери на плацентата (антиангеогенни и ангеогенни хормони) и информацията, която носят.
4. Да се определи прогностичната стойност на комбинацията от изследваните маркери и риска от развитие на прееклампсия
5. Да се определи комбинирането на кои от изследваните маркери има най-добра прогностична стойност за оценка на риска от развитие на прееклампсия
6. Имплементиране на статистически софтуерен подробен алгоритъм за калкулиране на риска за плацентарна дисфункция (Астроя софтуер)
7. Да се определят рисковите групи и да се даде стандарт на акушерско поведение за всяка една от тях като превенция, терапия и време за родоразрешение



Материал и Методи

1. Документален метод – документация на АГ център „Света Петка“, специализиран в пренаталната диагностика. Въвеждане на данни на медицинска и акушерска анамнези в специализиран софтуер за пренатална диагностика с възможност за архивиране и статистическа обработка. Във връзка с медицинската документация са използвани също, т.нар. здравен картон и история на болестта, представляващи съвкупност от документи, съдържащи данни, оценки и информация относно клиничната ситуация и развитието на състоянието преди и в продължение на бременността.

Придържали сме се строго към морално-деонтологичния кодекс за правата на пациента!

2. Клиничен метод/ Антропометрични методи – измерване на ръст, тегло, регистриране на теглото преди бременността, изчисляване на ИТМ ($ИТМ = \text{кг.}/\text{кв.м.}$)

3. Лабораторни методи

Използва се високо специализиран автоматизиран биохимичен анализатор за изследване чрез имунофлуоресценция „KRYPTOR compact PLUS“. Изследвани са:

- 3.1. PAPP-A
- 3.2. b-ЧХГ



4. Ултразвукови методи

- 4.1. Трансабдоминална ехография на УтА РІ



Пациентките са подложени на абдоминална ехография с апарат от висок клас предимно от групата GE (Voluson E6, Voluson 730, Medison, Philips). Прегледът се състоя в абдоминална ехография с обемен 4-6 MHz трансдюсер.



УтА са открити чрез:

- Сагитален срез на маточната шийка
- Цветен доплер /Color flow mapping/
- Придвижване на трансдюсера от страна на страна успоредно на маточната шийка

Артериите са на нивото на вътрешната ос на цервикалния канал

- Изонационен прозорец с ширина 2 мм., за да покрие целият съд
- Изонационен ъгъл: под 30°
- Максимална систолна скорост: повече от 60 см./сек.
- Средна стойност на PI: среден сбор PI (ляво+ дясно/2) – cut off 1.5.

4.2. Трансвагинална ехография на УтА PI

Използван е трансвагинален достъп с трансдюсер 5-7MHz при случаи с техническа невъзможност за извършване на трансабдоминалния метод (наднормено тегло, миоматозна матка, предшестваща операция с цикатрикс, непозволяващ добра визуализация).



Важат същите критерии за ориентация и оценка, както при трансабдоминалния преглед, но с различен и по-висок праг на средна стойност на пулсативния индекс на утеринните артерии (cut off 1.6).

5. Софтуерен метод за изчисляване на риска и архивиране на данните – Astraia софтуер

6. Диагностични критерии

За поставяне на диагнозата сме използвали критериите на ISSHP за прееклампсия. За сравнение на диагностичните подходи са използвани критериите в различни държави като ACOG, RCOG, NICE, СЗО.

7. Изход от бременността

Направени са 4 439 скрининга от януари 2013 г. до юни 2016 г. До юни 2016 г. данни за изхода от бременността бяха събрани на 700 пациенти, участвали в проучването. За останалите участници към момента липсват данни поради краткия срок за приключване на изследването. От групата се изключиха 598 многоплодни бременности и 21 бременности, засегнати с хромозомни анеуплоидии (Т 21; Т 13; Т 18, триплоидия и др.) прекъснати по медицински показания. Критериите за изключване бяха въз основа на определенията дадени от ISSHP за ПЕ, ГХ, HELLP синдром. Анализирахме метода на родоразрешение (нормално раждане, цезарово сечение), причините за родоразрешение, усложненията от бременността (ПЕ, ФРП, ГЗД, HELLP синдром, ПА и др.), придружаващи заболявания, тегло на новороденото.

8. Статистически методи за обработка и анализ на проучването – дескриптивен, вариационен анализ, графични изображения, Колмогоров-Смирнов тест, Shapiro-Wilk, Mann-Witney, х-квадрат, тест на Фишер, логистичен регресионен



анализ, изчисляване на чувствителност и специфичност, Капа (степен на съгласуваност между два показателя SPSS v.17.0). За ниво на значимост се приеме 0.05.

Скринингов модел за прееклампсия

ПЕ е комплексно заболяване, чиято тежест рефлектира на гестационната възраст към времето за раждане. Значението на този факт показва, че при изчисляване на риска за развитие на ПЕ гестационната възраст към времето за раждане трябва да се възприема като последователна вместо като категорийна вариабилност.

Изхождайки от този извод Wright et al. създава нов математически подход, използващ теоремата на Байс за изчисление на риска за ПЕ, третиращ гестационната възраст като продължителна вариабилност. Този подход, основан на времето за оцеляване на фетуса възприема факта, че ако бременността трябва да продължи след биологично определения срок за край, то всяка жена би развила ПЕ. Следователно рискът за развитие на ПЕ зависи състезателно между времето за настъпване на раждането преди или след развитие на ПЕ.

* Теоремата на Байс създадена от Томас Бейс (1701-1761) се използва в теорията на вероятностите за изчисляване на вероятността за настъпване на дадено събитие, след като вече е известна част от информацията за него.

$$P(A|B) = \frac{P(B|A)P(A)}{P(B)}, \text{ където}$$

$P(A)$ — вероятност за настъпване на събитието А;

$P(A|B)$ — Условна вероятност за настъпване на събитието А при положение, че събитието В е настъпило (апостериорна вероятност);

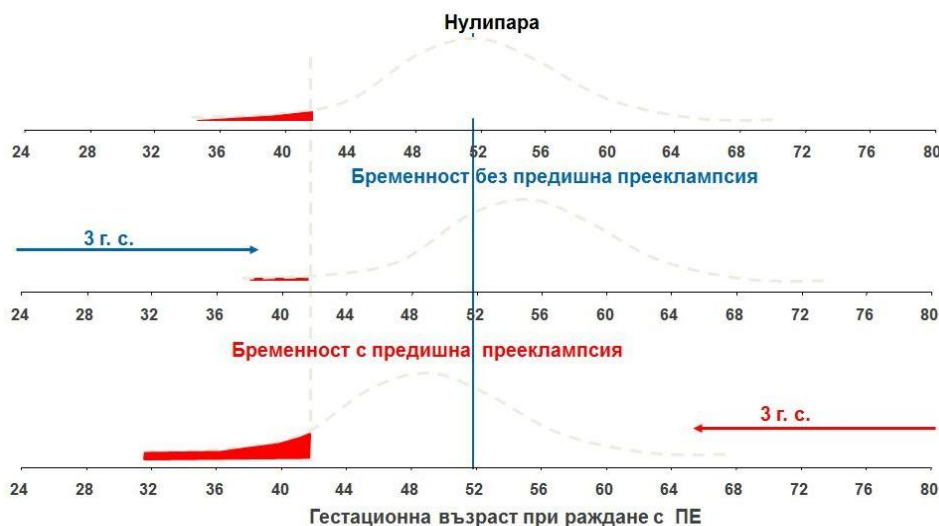
$P(B|A)$ — Условна вероятност за настъпване на В при положение, че А е настъпило;

$P(B)$ — вероятност за настъпване на събитието В

Например, както може да се види от графиката, ако бременната е с нисък риск за развитие на ПЕ, шансът да развие ПЕ преди настъпване на биологично очакваното раждане към 40 г. с. е 1%, докато ако бременната е с висок риск, то кривата се

измества в ляво и шанса за развитие на ПЕ по всяко време преди настъпване на нормалното биологично раждане от 40 г. с. е около 60% (фиг. 9).

Скринингов модел за ПЕ в 11-13+6 г.с.



фиг. 9

Wright et. al. изследват ефективността на така изложения скринингов модел за ПЕ, завършващ с раждане преди 37 г. с. (ранна ПЕ). Тя се осигурява чрез оценка на комбинация от майчините демографски характеристики, средно артериално налягане, среден пулсативен индекс на УтА и серумен PIGF в 11 – 13 г. с. и/или 19 – 24 г. с. Това проучване изследва възможността за извършване на рутинен скрининг за ранна ПЕ въз основа на майчините демографски характеристики и САН за всички бременности, запазвайки стойностите от измерения среден пулсативен индекс на УтА и PIGF за дадена субгрупа от популацията селектирана като интермедиерна и високорискова (фиг. 10). Повторно рискът в тези две групи се оценява между 20-24 г. с. с изследване на УтА PI и PLGF.

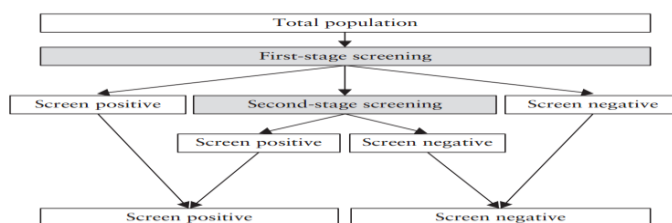


Figure 1 Two-stage screening strategy for preterm pre-eclampsia in which the whole population undergoes first-stage screening by maternal factors and mean arterial pressure and a selected proportion of those considered to be at intermediate risk undergo second-stage screening by uterine artery pulsatility index and placental growth factor.

фиг. 10

Методи

Данни за проучването са получени от проспективен скрининг за неблагоприятен акушерски изход от бременността при жени, идващи за своя рутинен УЗ преглед за хромозомни анеуплоидии в медицинския център в 11-13 г. с. и/или 19-24 г. с. Теоремата на Bayes' се използва, за да се изчисли първичният риск за ранна ПЕ от майчините демографски характеристики и САН. Рискът се преизчислява индивидуално след добавяне на измерения среден пулсативен индекс на УтА и стойността на PIGF. Диагностичната честота за ранна ПЕ, при 10% фалшиво положителна честота при проспективно скриниране на цялата популация като първо ниво скрининг на популацията, покриващ комбинацията майчини демографски характеристики и САН, се определят като скрининг позитивни, скрининг негативни и група с интермедиерен риск и в последствие, минаващи второ ниво скрининг с измерване на УтА и PIGF.

В 11–13 г. с., диагностичната честота за ПЕ при първо ниво скрининг, комбиниращ майчините демографски характеристики, САН, УтА и PIGF е 74% при 10% ФПЧ. Подобна ДЧ се постига и при организиран двустепенен скрининг, включващ на първа линия оценка на майчините характеристики и САН и запазвайки измерените УтА PI и PIGF за 50% от популацията при втория етап на скрининга. Ако втората стъпка на скрининга се предложи на 30% от популацията, ще е налице малка редакция на ДЧ от 74% до 71%. В 19 – 24 г. с. ДЧ за ранна ПЕ при 10% ФПЧ, когато на скрининг подлежи цялата популация и включва майчините характеристики, САН, УтА PI и PIGF се определя на 84%. Подобна диагностична честота се постига когато скринингът в този му вариант се предложи на 70% от популацията. Ако втората стъпка от скрининга се предложи на 40% от популацията, ДЧ ще намалее от 84% на 81% (фиг. 11).

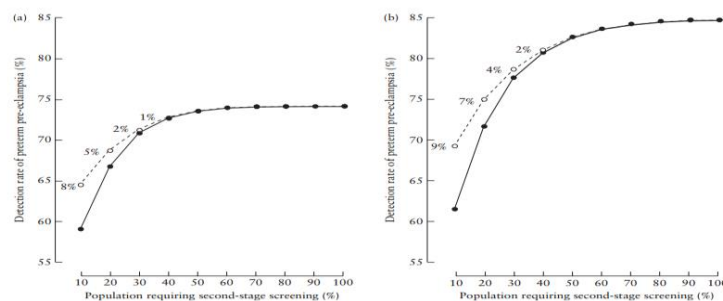


Figure 2 Relationship between the detection rate of preterm pre-eclampsia and the proportion of the population requiring second-stage screening by uterine artery pulsatility index and placental growth factor after first-stage screening by maternal factors and mean arterial pressure at: (a) 11–13 weeks' gestation; or (b) 19–24 weeks' gestation. Filled circles and solid lines represent the performance of screening if the population is divided after the first stage into a screen-negative group and a group in need of second-stage screening. Open circles and dashed lines represent the performance of screening if the population is divided after the first stage into a screen-positive group, a screen-negative group and an intermediate-risk group in need of second-stage screening. Values adjacent to the open circles are the proportion of the population classified as screen positive after the first stage.



Високата ДЧ за ранна ПЕ се постига с двустепенен скринингов модел в първи и втори триместър, покриващ цялата популация в първи триместър и допълнително във втори триместър с измерване на УтА и PIGF само при някои от бременностите.

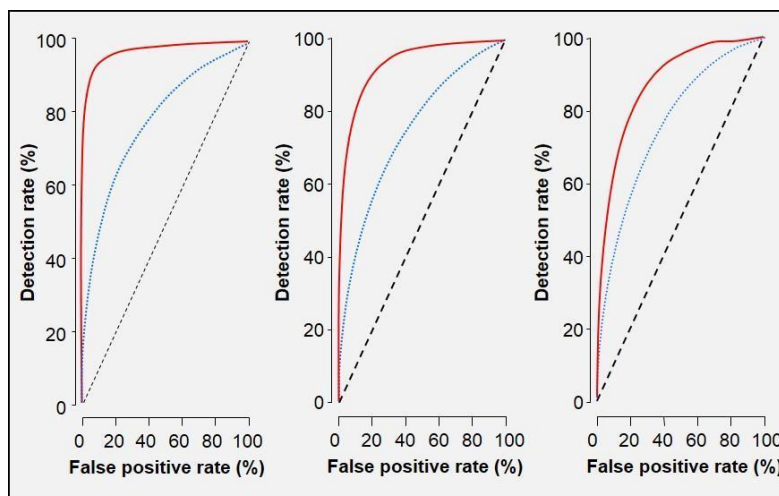
Разпределението на гестационната възраст при раждане, при жени с ПЕ, се определя от два компонента: първо, на базата на майчини характеристики и второ разпределението на МоМ биомаркерните стойности с гестационна възраст при бременности с ПЕ. Изготвянето на такъв модел е сложна задача, защото често раждането предхожда настъпването на ПЕ, а регресионният модел се извършва рутинно със статистически софтуер.

Стойностите на УтА PI, САН, PAPP-A и PLGF са трансформирани в \log_{10} , за да бъде извършено Гаусово разпределение. Всяка измерена стойност в нормотензивните бременности и в тези засегнати от ПЕ се изразява като кратно на медианата в МоМ след корекция на тези характеристики, за да бъдат трансформирани в \log стойност. Във всеки един случай на ПЕ измерванията са превърнати в МоМ и е използван регресионен анализ за определяне на връзката между \log_{10} МоМ стойностите и гестационната възраст към момента на раждане.

В оценката на ефективността на скрининга стойностите на УтА PI, САН, PAPP-A и PLGF са симулирани въз основа на средната стойност и стандартното отклонение (SD) на трансформираните стойности на \log_{10} при нормотензивните и засегнатите от ПЕ бременности. В групата на ПЕ средните и SD стойности използвани за симулацията са специфични за всяка гестационна седмица при раждането. Те са оценени от регресионен анализ на \log_{10} МоМ на база наличните данни с гестационна възраст към момента на раждането.

Изводите от това проучване показват, че рискът за ПЕ е пряко свързан с майчините характеристики, увеличава се с майчиното тегло и намалява спрямо височината. Той е по-висок при жени от Африка и Южна Азия, отколкото при жени от Кавказката раса. Рискът за ПЕ е по-висок при бременност с индуциране на овулацията с медикаменти, при жени с лична или фамилна анамнеза за ПЕ и при тези обременени с хронична хипертония или захарен диабет. Рискът от ПЕ при раждали жени без предходна ПЕ намалява в настоящата бременност с 60-70%. Като цяло, съотношението между коефициентите на факторите, определящи майчината анамнеза, които определят първичния риск за ПЕ, са обратно пропорционални на

бременността при раждане като коефициентите са по-високи при ранна ПЕ в сравнение с тези при късна ПЕ (фиг. 12).



Фиг. 12

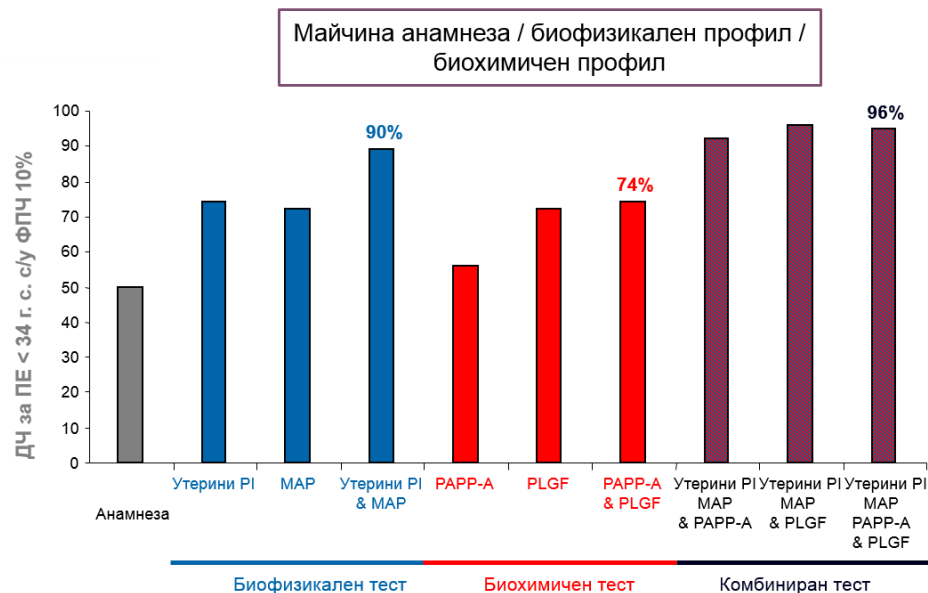
Алгоритми, които комбинират различни майчини характеристики в 11-13 г. с., потенциално биха могли да идентифицират 33%, 28% и 25% от бременностите, които биха развили ранна, междинна или късна ПЕ, при ФПЧ от 5%.

Индивидуалният риск на всеки пациент за развитие на ранна, междинна или късна ПЕ се калкулира чрез умножаване на първичните характеристики на пациента определени с коефициент на вероятност от поредица от биофизични и биохимични маркери след съответната корелация между тези маркери. Както в случая на майчините фактори, разликите в биофизичните и биохимичните маркери, дефиниращи плацентарна дисфункция при нормотензивни бременности и такива с ПЕ, са по-силно изразени при тези, развиващи ранна ПЕ в сравнение с тези, развиващи междинна или късна ПЕ. Алгоритми, които съчетават майчини характеристики, биофизични и биохимични резултати от изследвания в 11-13 г. с. потенциално идентифицират около 90%, 80% и 60% от бременностите, които в следствие биха развили ранна, междинна или късна ПЕ, при ФПЧ от 5% (фиг. 13). Интегрираният скрининг, при първо посещение на пациента в 11-13 г. с., е съчетание на данни от майчини характеристики и история с констатации на биохимичните и биофизичните изследвания. По този начин може да се определи рискът за пациента за широк спектър от усложнения на бременността, включително анеуплоидии, фетални дефекти, спонтанен аборт и фетална смърт, преждевременно раждане, фетална растежна ретардация и макрозомия, гестационен диабет, хипотиреоидизъм и ПЕ ((Akolekar et al., 2011a; Ashoor et al., 2010; Beta et al.,



2011; Greco et al., 2011; Karagiannis et al., 2011; Nanda et al., 2011; Nicolaides, 2011; Syngelaki et al., 2011; Poon et al, 2011a and 2011b). Ранната оценка на тези рискове, специфични за пациента ще подобри изхода от бременността като се акцентира върху пренаталната грижа. В случай на констатиране на риск от развитие на ПЕ, пациентите ще бъдат насочвани към специализирани клиники, където въз основа на последващи изследвания да бъдат подложени под наблюдение на медикаментозно лечение, ако се налага такова. Към момента се прилага превантивно лечение с аспирин, което започва от първия триместър.

Оценка на риска за прееклампсия



фиг. 13

Резултати

Скринингът за ПЕ е метод за откриване на бременни с повишен риск сред общата популация.

Чрез него може да се подпомогне мониторирането, ранното диагностициране и своевременното лечение на прееклампсията и нейните усложнения.

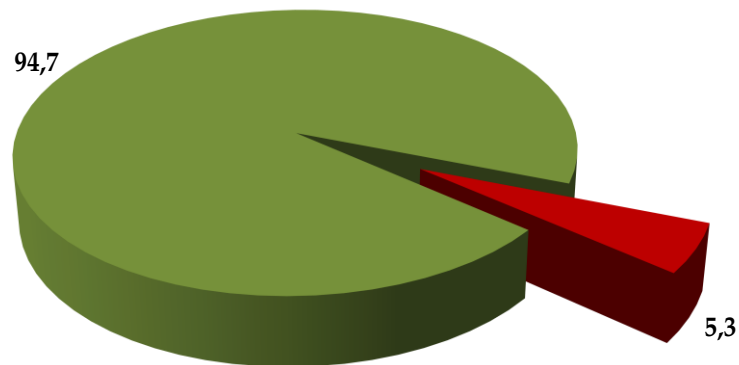


1. Честота на ПЕ и избор на диагностичен подход

На фигура 14 е представена честотата на ПЕ според различни международни критерии.

Честотата на ПЕ според нашите данни от проучването на случайно избрана група от бременни е 5.33%.

Дял на пациентите развили преекламписия; база: 700 (всички пациенти);
Рейт на преекламписия



■ Развили преекламписия ■ Без усложнения

фиг. 14

Най-висока честота на ПЕ получихме, използвайки критериите на ISSHP – 5.3% (37 бременни жени). От случаите с диагностицирана ПЕ 37 от бременните (10%) отговаряха на критериите за ГХ преди бременността. Честотата на ПЕ сред бременните жени след IVF/ICSI е по-висока – 9.6% в сравнение с 5.3% в общата популация (ISSHP).

С цел определяне на периода, в който се установява най-голям процент на бременни жени с ПЕ се направи разпределение на бременните според гестационната възраст, в която беше диагностицирано състоянието.

При 700 бременни жени, участвали в проучването, ранна ПЕ се установява между 24 – 28 г. с. Най-висок е процентът в 26 г. с. (n%), следван от тези в 24 г. с. (n%).

2. Диагностични критерии

Сравнихме различните използвани до момента критерии по двойки и степен на съгласуваност – капа на майчините демографски характеристики и средният пулсативен индекс на УТА и в трите триместър от бременността. Използваният к-капа



определя степента на съгласуваност между два показателя. Представя се със стойности между 1 и 0 като колкото по-близо е до 1, толкова по-добра е степента на съгласуваност.

Съответно степента е слаба ($\kappa = 0-0.19$), лека ($\kappa = 0.2-0.39$), средна ($\kappa = 0.4-0.59$), добра ($\kappa = 0.6-0.79$) и много добра ($\kappa = 0.8-1.0$).

Не установихме слаба и лека степен на съгласуваност. Много добра асоциация наблюдавахме при два от критериите (Възраст/ИТМ и Възраст/IVF). Добра степен на съгласуваност установихме при 5 от двойките критерии, а средна степен на съгласуваност също при 5 от двойките критерии (табл. 4).

Показател	Всички пациенти				Пациенти без усложнения				Контролна група				Пациенти развили преeklampсия			
	Average	Min	Max	AD	Average	Min	Max	AD	Average	Min	Max	AD	Average	Min	Max	AD
Count	700				663				157				37			
CRL	59,59	45,00	84,00	6,60	59,50	45,00	84,00	6,56	60,43	45,00	84,00	6,68	61,34	45,00	78,10	7,37
Свободен β - HCG МоМ	1,05	0,01	7,59	0,53	1,05	0,01	7,59	0,52	1,04	0,01	4,24	0,59	1,04	0,16	3,39	0,62
PAPP-A МоМ	1,23	0,06	5,32	0,55	1,24	0,06	5,32	0,55	0,90	0,06	4,01	0,43	1,03	0,30	4,33	0,50
Възраст на майката	32	17	52	4	32	17	52	4	32	19	48	5	32	22	49	5
Тегло	63	44	111	9	62	44	111	9	65	44	110	10	66	48	100	10
Височина	166	146	191	5	166	146	191	5	165	150	183	4	166	154	180	5
Body mass index (BMI)	22,76	15,60	48,90	2,95	22,70	15,60	48,90	2,94	23,95	16,70	38,60	3,43	23,81	17,20	31,20	3,00
Утеринна артерия PI ляво 1 трим.	1,87	0,56	6,00	0,54	1,86	0,56	6,00	0,53	2,43	0,65	6,00	0,59	2,07	0,65	4,24	0,65
Утеринна артерия PI дясно 1 трим.	1,82	0,58	4,70	0,51	1,81	0,58	4,70	0,51	2,30	0,76	4,70	0,61	1,89	1,03	3,72	0,46
Среден УтА 1 трим.	1,84	0,66	3,98	0,44	1,84	0,66	3,93	0,43	2,37	0,71	3,98	0,45	1,98	0,90	3,98	0,48
Утеринна артерия PI ляво 2 трим.	1,05	0,38	4,45	0,31	1,04	0,38	4,45	0,30	1,24	0,39	4,45	0,38	1,24	0,59	2,82	0,47
Утеринна артерия PI дясно 2 трим.	1,02	0,07	2,98	0,32	1,01	0,07	2,98	0,31	1,11	0,07	2,89	0,33	1,12	0,51	2,42	0,46
Среден УтА 2 трим.	1,04	0,31	2,87	0,27	1,03	0,31	2,87	0,26	1,18	0,31	2,87	0,30	1,18	0,61	2,19	0,44
Утеринна артерия PI ляво 3 трим.	0,76	0,30	2,61	0,20	0,75	0,30	2,61	0,19	0,95	0,46	2,61	0,32	0,94	0,52	2,00	0,25
Утеринна артерия PI дясно 3 трим.	0,73	0,30	2,00	0,18	0,73	0,30	1,81	0,17	0,78	0,49	1,60	0,18	0,88	0,37	2,00	0,30
Среден УтА 3 трим.	0,75	0,35	1,97	0,16	0,74	0,35	1,97	0,16	0,86	0,50	1,94	0,21	0,91	0,51	1,62	0,25
Риск за преeklampсия < 34 г.с.	3157	4	49388	3056	3257	4	49388	3120	194	4	484	120	1189	13	8065	1239
Риск за преeklampсия < 37 г.с.	545	4	13960	422	562	4	13960	429	193	4	13960	215	225	6	1008	190
Дължина	49	18	61	2	50	18	61	2	49	30	54	2	47	30	54	4
Килограми	3181	400	4840	375	3211	400	4840	352	3043	730	4100	423	2672	730	4400	717

NB:

Average: средна стойност на даден показател на база съответния целева група

Min: минимална стойност на даден показател на база съответния целева група

Max: максимална стойност на даден показател на база съответния целева група

AD: Average Deviation - средно отклонение, средна стойност на разликата между всички отделни стойности в дадена променлива (показател)

Контролна група: пациентите с риск за преeklampсия под 500 включително до 34 гестационна седмица

табл. 4

От изложените критерии бяха възможни 14 комбинации по двойки, като между всяка една от двойките се установи значима разлика ($p < 0.0001$). Установи се значима



разлика в честотата на ПЕ дори и при най-добрата степен на съгласуваност ($\kappa = 0.88$) между два показателя.

3. Рискови фактори за развитие на ПЕ

В изследваният период от 4 390 жени направили скрининговото изследване в първи триместър имаше 1191 жени на възраст на и повече от 35 години (27.1%). Статистически в общият процент не се изключват многоплодните бременности. От 700 –те жени с известен изход от бременността и едноплодна бременност имаше 29,1 % жени на възраст на и над 35 години. Въз основа на разпределението по възраст на майката се очаква, че в населението има 13.8 случаи на ПЕ, ГХ, ПА и HELLP синдром взети заедно.

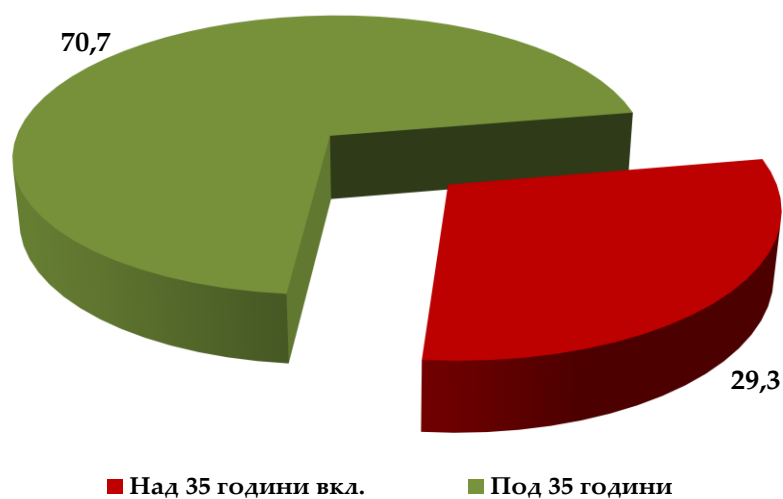
Анализирахме връзката между отделните рискови фактори за развитието на ПЕ, ФРР, HELLP синдром, използвайки логистичен регресионен анализ.

Оценени са медицинската и акушерска анамнеза като с най-голяма предиктивна стойност за развитие на ПЕ имат репродуктивни неудачи; наднормено телесно тегло и в по-голяма степен затлъстяване преди настъпване на бременността, придружаващи заболявания като инсулинозависим захарен диабет, системен лупус еритематозус и предшестваща хипертония.

3.1. Най-голяма стойност като рисков фактор за ПЕ имат възрастта >35 години. Разпределението на възрастта в случайно избраната група с наличен изход от бременността е представено на фиг. 15



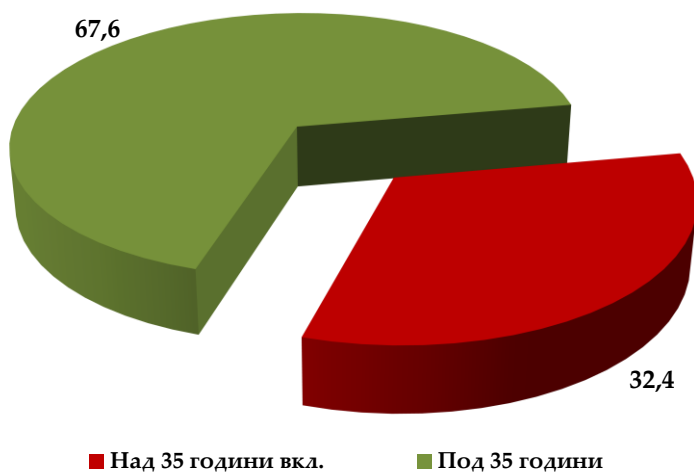
Дял на пациентите на възраст над 35 години включително; база: 700
(всички пациенти)



фиг. 15

Рискът се увеличава с 30% за всяка година над 34 навършени години. На фиг. 17 е представена групата на жените с развита ПЕ и възраст над 35 години.

Дял на пациентите на възраст над 35 години включително; база: 37
(развили преeklampсия)



фиг. 16

3.2. Установихме значимо влияние на наличието на първостепенни и второстепенни родственици с бременности с развита ПЕ спрямо отделното им влияние (само първостепенни родственици – майка, сестра).



Нашият статистически анализ потвърждава риска за развитие на ПЕ както и при другите автори - при дъщери рискът е 20-40% по голям, а при сестри на жени с прееклампсия рискът е 11- 37%.

3.3. Жените, чиято бременност е настъпила чрез IVF/ICSI, също имат значимо по-голям риск за развитието на ПЕ. Факторите възраст под 20 години, първораждащи жени, раждане на плод с тегло <2 500гр., двуплодна бременност, анамнеза за СПКЯ достигнаха статистическа значимост. (**OR =2.235; CI 95% -1.116 -4.856; p<0.0025**).

IVF/ ICSI бременностите при жени с ИТМ над 30 кг./м² имат значимо по-висок риск за ПЕ в сравнение със спонтанните бременности при пациентки с нормални стойности на ИТМ (**OR 6.7, 95% CI 3.3-13.8; p < 0.03**). IVF бременностите са с независима асоциация с ПЕ (**OR 0.6, 95% CI 0.3-1.4**). Анализът е подобен в анализираната субгрупа след корекция на отклонението.

3.4. Използвани са литературни данни за потвърждение на процента достоверност на риска за ПЕ при жените с придружаващи заболявания, поради малката извадка на проучването. При жени с диабет преди бременността общият риск за прееклампсия е 21% като при давност на диабета по-малко от 10 години рискът е 11-12%, а при диабет със съдови поражения рискът е 36-54%.

4. Роля на УтА PI

Измерените стойности на УтА PI са представени като средно разпределение по кратно на медианата след корекция на вариабилностите като майчини характеристики и медицинска анамнеза, които влияят на измерването. Сравнителен анализ между популационните групи е направен на базата на χ^2 -тест или Fisher теста за категорийни вариабилности и Mann Whitney-U теста за продължителни вариабилности. Категорийните резултатите са представени като n (%), а продължителните вариабилности са представени като средна стойност по кратно на медианата и интерквартилен диапазон (IQR).

Пулсативните индекси на двете утеринни артерии се превръщат в кратни на медианата, за да се коригират разликите в нормалните стойности за съответната гестационна възраст.

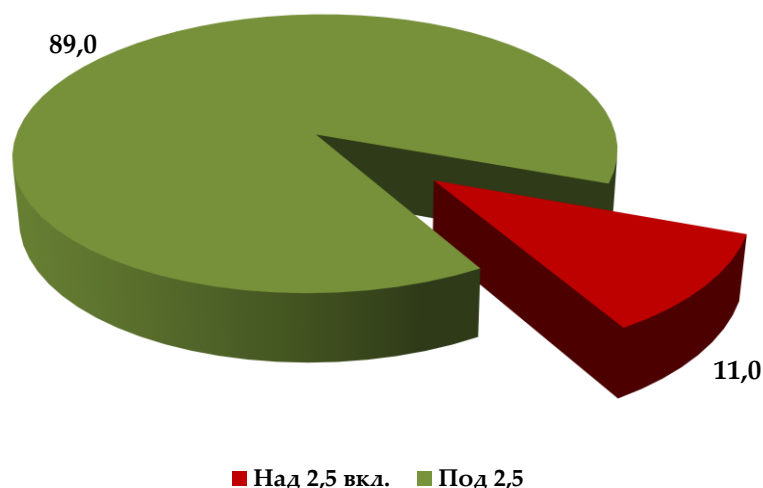


4.1. Установихме, че измерването на средният пулсативен индекс на кръвотока в УтА е добър прогностичен маркер при калкулиране на риска за ранна, интермедиерна и късна ПЕ. Използва се мултивариабилан регресионен анализ за оценка на разпределението на стойностите по кратно на медианата.

Като част от експлоративния анализ, множествена линейна регресия на модела се прилага по формулата $\log_{10} \text{УтА PI}$ за всеки един триместър и продължителните променливи се разпределят в групи и се представят като фактори, които помагат за идентифициране на подходящи стойности.

Като част от скрининговият модел УтА PI в 11+0 г. с. до 13+6 г. с. е с диагностична честота за ранна ПЕ около 90.9% при ФПЧ от 15%.

Дял на пациентите със среден УтА над 2,5 включително; 1 триместър;
база: 700 (всички пациенти)

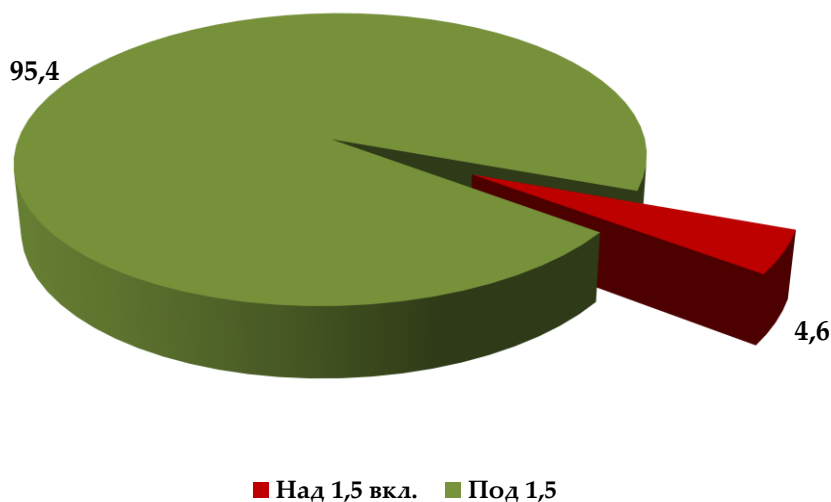


фиг. 17

Включването на средната стойност от УтА PI в 21+0 г. с. до 24+6 г. с. е със същата диагностичната честота както в първи триместър, но се наблюдава намаляване на ФПЧ до 5%.



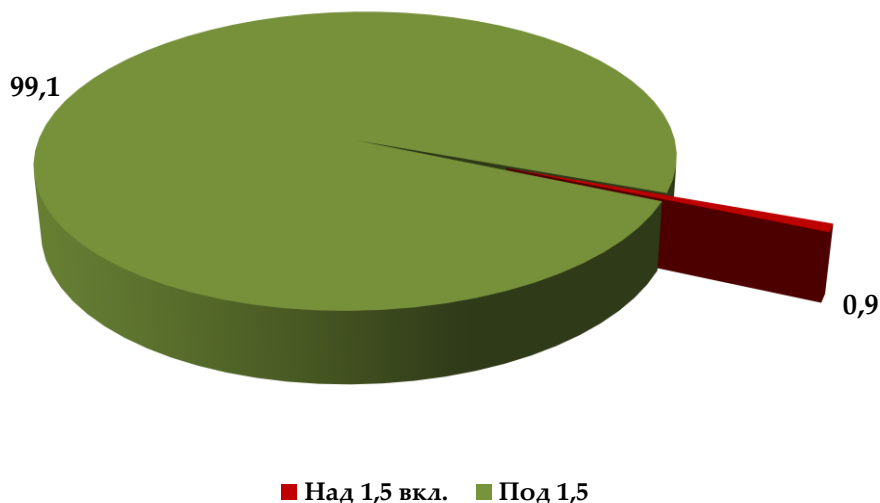
Дял на пациентите със среден УтА над 1,5 включително; 2 триместър;
база: 700 (всички пациенти)



фиг. 18

Доплеровото изследване на средният пулсативен индекс на УтА RI в 12 г. с. и 22 г. с. показва около 10% фалшиво положителна честота на метода и около 40% и 50% диагностична честота, респективно, когато се използва като самостоятелен прогностичен маркер.

Дял на пациентите със среден УтА над 1,5 включително; 3 триместър;
база: 700 (всички пациенти)





фиг. 19

Приложен като самостоятелен скринингов маркер, средният пулсативен индекс на УтА има ниска прогностична стойност за конкретен неблагоприятен перинатален изход в групата без ПД, където ДЧ е от 6-16% и ФПЧ от 5 - 6%.

5. Биохимични маркери

Стойностите на биохимичните маркери в майчиният серум се изразяват като кратни на медианата стойности за гестационната възраст. Средните стойности 5-ти и 95-ти перцентил, както и процента случаи извън очакваната граница от 5– до 95% са показани в таблица 5.

табл. 5

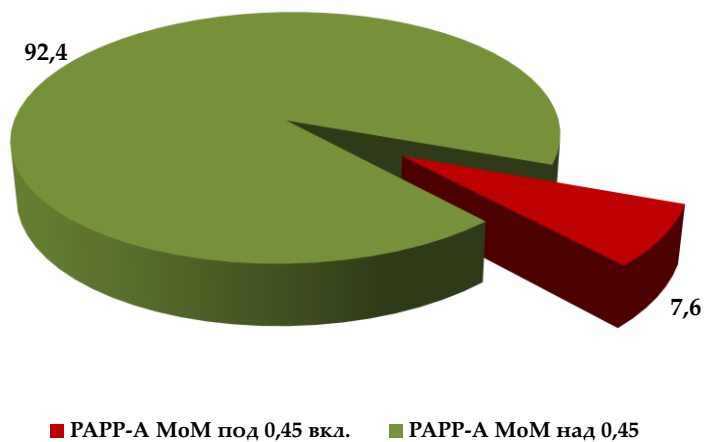
	5-ти перцентил	Средно	95-ти перцентил	%
Свободна фракция на б-ЧХГ (МоМ)	0.354	0.898	2.554	4.5% над 95-ти перцентил
РАРР-А (МоМ)	0.437	1.091	2.493	4.8% под 5-ти перцентил

5.1. Роля на РАРР-А

Установихме значимо по-ниски стойности по кратко на медианата в нивото на коригирания РАРР-А в групата с ПЕ и ФРР спрямо контролна група бременни жени ($p < 0.0001$), (фиг. 20). Средни стойности на коригирания МоМ РАРР-А в групата с ПЕ, ФРР и контролната група.



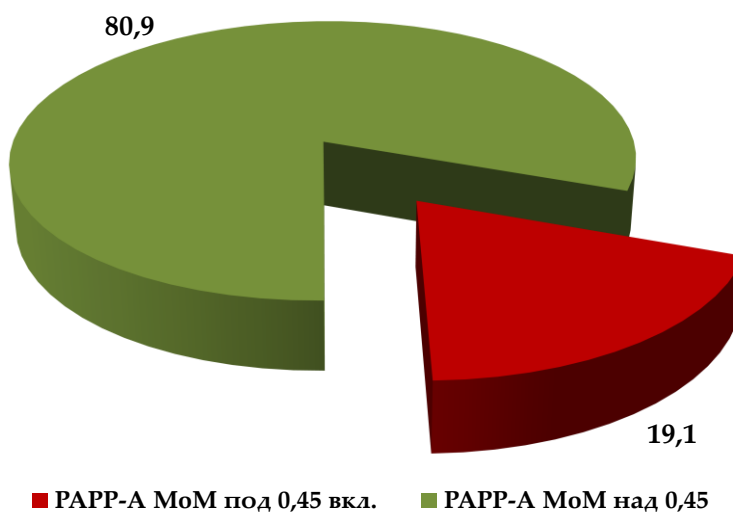
Дял на пациентите със стойност на RAPP-A МоМ под 0,45 включително;
база: 700 (всички пациенти)



фиг. 20

Използвахме ROC анализ, даващ ниво на чувствителност и специфичност, за да оценим показателя RAPP-A като диагностичен метод. Площта под ROC кривата за определяне на диагнозата ПЕ е 0.702 (area under the curve=0.702, 95%CI 0.66 – 0.74, $p < 0.0001$), (фиг. 21). Праговата стойност над 0.45 МоМ RAPP-A може да изключи ПЕ с ниво на чувствителност 62.9% и специфичност 54.6%.

Дял на пациентите със стойност на RAPP-A МоМ под 0,45 включително;
база: 157 (контролна група)



фиг. 21

RAPP-A има малък принос като самостоятелен маркер за ранна прогноза за ПЕ и усложнения на бременността в следствие на ПД.



5.2. Роля на б-ЧХГ

Не установихме значимо по-високи стойности по кратно на медианата в нивото на коригирания б-ЧХГ в групата с ПЕ и ФРР спрямо контролна група бременни жени ($p > 0.0001$).



фиг. 22

Ролята на този биохимичен маркер в предикцията на ПЕ е минимална. С възможност за ДЧ около при ФПЧ от 10%.

6. Проследяване на фетуса – ехографски показатели, метод на родоразрешение и тегло на новороденото

На (таблица 4) са представени средните стойности на теглото на новороденото, ехографското съотношение на обиколка на главата на плода спрямо обиколката на корема (HC/AC) и пондералния индекс при жените с ПЕ и контролната група според различните номограми. Статистически значими разлики установихме в теглото на новороденото само, когато са използвани критериите на Хадлок ($p < 0.036$). Установихме статистически значими разлики по отношение на HC/AC/FL, независимо кои от диагностичните критерии са използвани. Значимо по-ниски бяха стойностите на пондералния индекс само при използване на номограмите на Хадлок ($p < 0.04$).

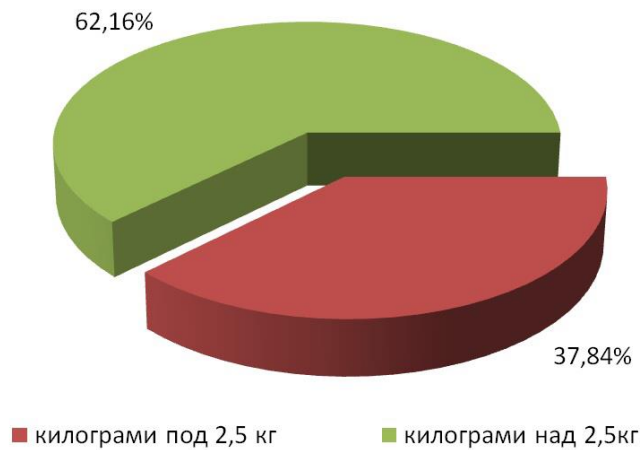
Честотата на ФРР се повишава значимо при ранно развита ПЕ (37.84%) и по-малко в групата с късна ПЕ (62.1%) и се отчита най-точно при използването на Хадлок критериите ($p < 0.02$), ($p < 0.01$). Честотата на ФРР без насложена ПЕ е (5.28%).



Всеки един от критериите предсказва значимо по-висока честота на проведено Цезарово сечение като метод на родоразрешение.

Дял на разпределение на ФРР в групата с ПЕ

База:37 (развили прееклампсия)



фиг. 23

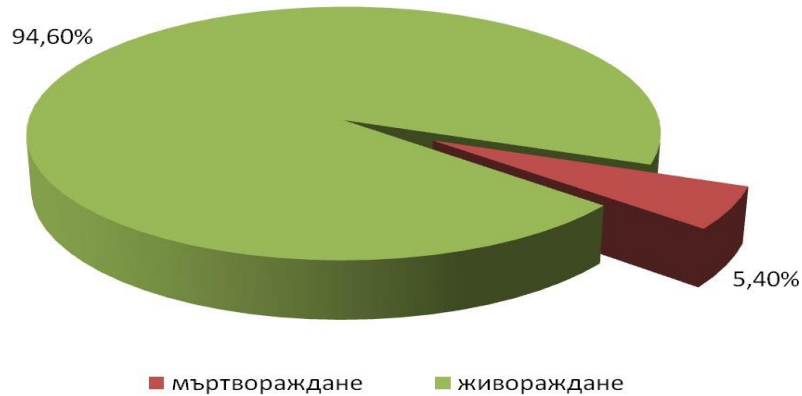
6.1. Честота на мъртва раждане

Общата честота на мъртва раждането в изследваната от нас случайна група е **0.71%**.

В групата на фетусите с ФРР, ДЧ за мъртво раждане е около 24% и съответно 13% за фетален дистрес синдром и в линейна зависимост от стойността на измереният среден пулсативен индекс във втори и трети триместър от бременността. Честотата е най-голяма в групата с ранно развита ПЕ и ФРР с насложена ПЕ.



Дял на мъртвото раждане
База: 37 (развили прееклампсия)



фиг. 24

В изследваната от нас група честотата на мъртворажданията в следствие на ПЕ е **5.34%**, като при всички случаи е наблюдаван висок среден пулсативен индекс на УтА над **1.6**.

7. Скринингов модел

Като скринингов модел използвахме комбинация от майчини демографски характеристики (възраст, тегло, ИТМ, етническа принадлежност, метод на концепция, медицинска и акушерски анамнези, паритет, придружаващи заболявания), биофизикални маркери (среден пулсативен индекс на УтА) и биохимични маркери (РАРР-А, б-СХГ).

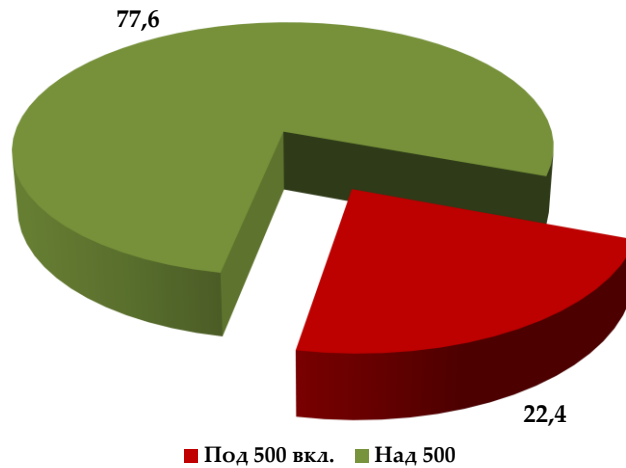
Разпределихме пациентите в три основни групи:

- Нискорискова: с преизчислен риск за ПЕ < 1500 (77.6%)
- Интермедиерна: с преизчислен риск между 1:500 и 1:1500 (22.4%)
- Високорискова: с преизчислен риск за ПЕ > 1:500 (5.33%)

На пациентките във високо рисковата група и тези с интермедиерен риск предложихме аспирينو̀ва профилактика.



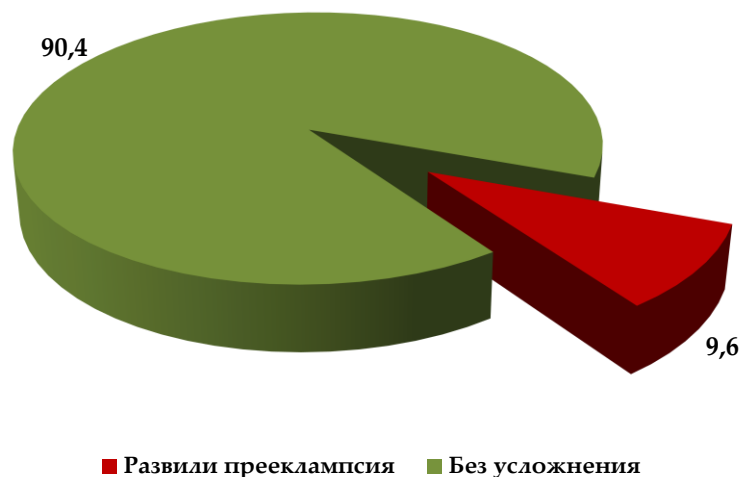
Дял на пациентите с риск за пreekламписия под 500 включително; до 34 гестационна седмица; база: 700 (всички пациенти); Контролна група



фиг. 25

На фигура 26 е представено разпределението на ПЕ в контролната група пациенти с висок риск.

Дял на пациентите развили пreekламписия; база: 157 (контролна група);
Рейт на пreekламписия



фиг. 26

Диагностичното засичане при така предложеният скринингов модел без добавено изследване на PLGF е около 75% в първи триместър от бременността и се повишава



при рекалкулиране на риска според измерения пулсативен индекс на УтА във втори и трети триместър до 80% и 85% респективно, при 10% ФПЧ.

Превенция

Промяната в начина на живот, включително редовната почивка, намаляването на стреса, включването на редовна физическа активност, стриктен хранителен режим, изключването на солта и добавянето на хранителни добавки и витамини като С, Е, Д, фолати и микроелементи, както калций, магнезий и цинк и някои фармакологични лекарства са били проучвани като възможност за превенция на ПЕ. Повечето от тези интервенции са били неефективни или зле изследвани с рандомизирани проучвания, с изключение на калциевото субституиране на жени с данни за намален прием и тези с висок риск за ПЕ субституирани с ниски дози аспирин. Предварителните данни показват, че профилактичната употреба на статини също намалява значимо риска от развитие на ПЕ особено при пациентите във високо рисковата група.

Правилният хранителен режим е основен ключов момент в лечението на гестационен захарен диабет (ГЗД) и затлъстяването и съответно плацентарната дисфункция. Той трябва да се базира на препоръките за хранене при бременни жени. Адекватната хранителна диета е тази, в която се съдържат всички есенциални нутриенти, необходими за феталното развитие и поддържането на майчиното здраве. От друга страна е важно да се доставят калориите, необходими за поддържане на подходящо телесно тегло, а междувременно да се избегне кетонурия.

Данните от нашето научно проучване съвпадат с националните и световните измервания. Те категорично доказват, че консумацията на ниско - мастни продукти като зърнени и бобови храни, риба, зеленчуци и плодове намаляват с над 15% риска от метаболитни нарушения. Отбелязва се тенденция към снижаване на повишеното артериално налягане, а стойностите на триглицеридите и холестерола се нормализират. Жените с ГЗД и тези със затлъстяване, които успяват да постигнат добър гликемичен контрол, имат същите шансове за раждане на здраво новородено, както общата популация. Смята се, че хранителният режим е достатъчен за достигането на добър гликемичен контрол при 75% от бременностите, засегнати от ГЗД. Неделима част от програмата за регулиране на теглото и намаляване риска от



настъпване на трайни усложнения е редовната физическа активност, около 30-35 минути дневно.

Калций

Намаленият прием на калций може да доведе до развитие на хипертензивен синдром чрез стимулиране на отделянето на паратхормон, който повишава вътреклетъчния калций в съдовата гладка мускулатура, водещо до вазоконстрикция и оттам хипертония. Калциевата добавка може да намали освобождаването на паратироидния хормон и нивото на вътреклетъчния калций като по този начин се намаляват контракциите на гладките мускули. Няколко рандомизирани контролирани проучвания, сравняващи калциев прием в сравнение с плацебо докладват, че калциевото допълнение в диетата може да намали риска от развитие на ПЕ. Мета-анализ на такива изследвания установява, че добавянето на калций (>1 гр./ден) при жени с нисък прием намалява риска от ПЕ (RR 0.36, 95% CI 0.20 до 0.65).

Аспирин

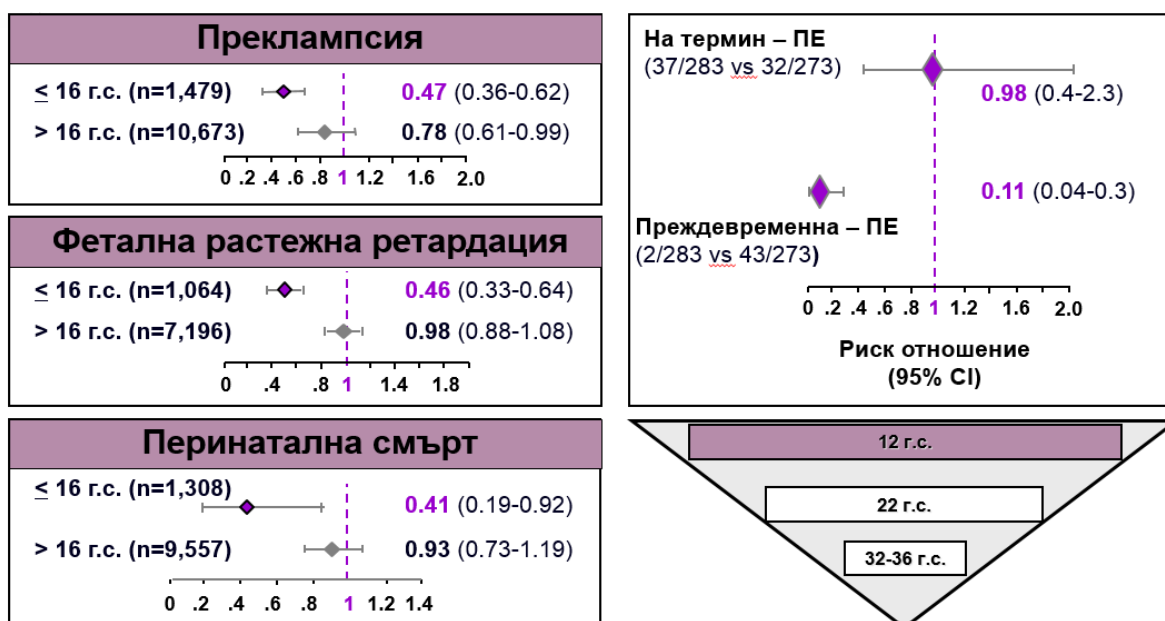
Има сериозни доказателства, че профилактичната употреба на ниски дози аспирин при жени с висок риск от развитие на ПЕ намалява честота на изява на заболяването. Смята се, че съдовият спазъм и абнормната коагулация характерни за ПЕ, частично се дължат на дисбаланса в съотношението тромбоксан A2/простациклин в майчината и фетална циркулация, с относително ниски нива на простациклин и високи на тромбоксан A2. Лечение с ниски дози аспирин потиска синтеза на тромбоксан A2 от тромбоцити с малък ефект върху съдовото производство на простациклин, като по този начин се променя баланса в полза на простациклин и съответно се предотвратява развитието на ПЕ.

През 1985, Beaufils et al. изследват 102 бременни жени с висок риск за ПЕ и/или фетална растежна ретардация и ги рандомизират като едната група получават по 150 мг. Аспирин и 300 мг. Дипиридамол дневно за три месеца от бременността или са оставени без терапия. Честотата на ПЕ, ФРР и мъртва ражданията са сигнификантно по-ниски в третираната група в сравнение с контролната. В последващите години много проучвания са правени, които съобщават противоречиви резултати по отношение ефективността на аспирин в превенцията на ПЕ. Мета-анализ, включващ 59 проучвания, съобщава за скромно благоприятен ефект от аспириновата



профилактика с намаляване на честотата на ПЕ само със 17%, 10% за ФРР и 14% за неонатална смърт. Обаче, в повечето от тези проучвания е използвана ниска терапевтична доза на аспирин и началото на терапията започва по-късно през бременността в сравнение с проучването на Beaufils et al.

Анализ на рандомизирани проучвания, на базата на началото на лечението с аспирин показва, че това лекарство е по-ефективно, когато лечението е започнато преди 16 г. с. в сравнение с начало на лечението след 16 г. с. Терапията с аспирин преди 16 г. с. се свързва с редуциране на риска за ПЕ от 53%, 54% за ФРР и 59% за перинатална смърт. Ако началото на старта на лечението с аспирин започва след 16 г. с., то намаляване на риска за ПЕ е само с около 22% и без сигнификантен ефект върху ФРР или перинатална смърт. По-задълбочената оценка на данните от ефекта на ниско дозираният аспирин, започващ рано през бременността под 16 г. с. показва, че лечението на практика, е ефективно за ранната изява на заболяването, налагаща ранно родоразрешение в сравнение с късната ПЕ (RR: 0.11 срещу 0.98) (фиг. 27).



Bujold et al., 2010; Roberge et al., 2013

фиг. 27

Смята се, че оптималната дозировка на аспирин за предотвратяване на ПЕ е 150 мг. дневно и, че приемът трябва да е в късните часове на деня и даже преди лягане.

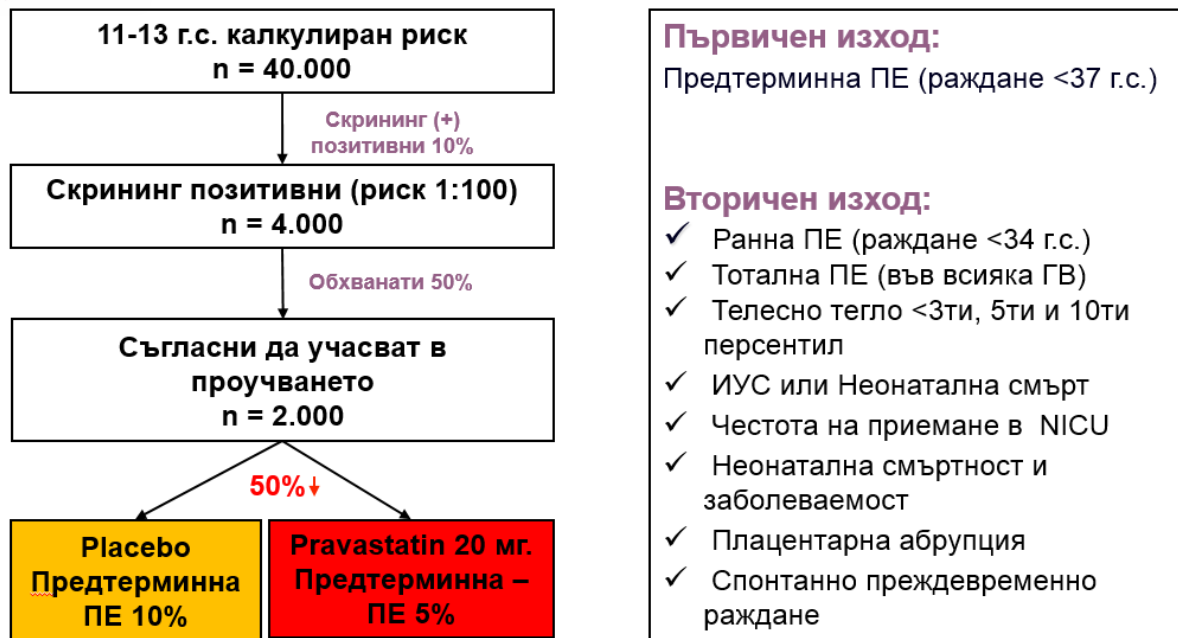


Правастатин

Статините са широко използвани за превенция на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност чрез тяхното действие, понижаващо серумния холестерол. Също има доказателства, че тези лекарства могат да бъдат полезни за предотвратяване на ПЕ, тъй като намаляват плацентарната ендотелна секреция на sFLT -1, който е въввлечен в патогенезата на заболяването. Правастатина не преминава през плацентарната бариера и затова се смята, че е безопасен за плода.

Пилотно рандомизирано проучване, сравняващо правастатин с плацебо, започващо от 12-16 г. с. до раждането при 10 бременни с висок риск от развитие на ПЕ, показва, че няма разлика между двете групи по отношение на страничните ефекти, вродени аномалии или други неблагоприятни последици за бременността. ПЕ са развили 4 от 5 пациентки в плацебо групата и 0 от 5 в групата на правастатина. Големи рандомизирани проучвания са необходими, за да изследват ефективността на това лекарство в превенцията на ПЕ (фиг. 28).

Метаанализ Askie et al., 2007



фиг. 28



Нашият опит показва, че приложен в определена дозировка този медикамент би могъл да бъде приложен и като самостоятелно терапевтично средство за лечение на ранна ПЕ с тежка клинична изява за отлагане на времето за родоразрешение.

Клиничен случай

Приложихме правастатин на пациентка с данни за много висок среден пулсативен индекс на УтА още в 20+5 г. с. и риск за ранна ПЕ 1:20, получен след статистическа обработка на данните от първи и втори триместър от бременността.

30 години

- **Първа бременност**

HELLP Синдром – живораждане 33 г. с. с тегло на новороденото 1 450 гр.

- **Втора бременност**

Тежка ранна ПЕ – живораждане 28 г. с. с тегло на новороденото 715 гр. след лечение с Правастатин 60 мг./ дневно:

- 12 г. с.: Нисък риск за ПЕ; Неизследвани PLGF и Sflt-1;
- 20 г. с.: PI над 95-ти персентил (1.7); висок риск за ПЕ 1: 20;
- 24-28 г. с.: PLGF/Sflt-1 – 21.16/ 8 580;
- Хоспитализирана в 24+4 г. с. с хипертензивен синдром (160/ 100) и параклиника: ASAT 304; ALAT 278; Започна се лечение с Правастатин от 60 мг. дневно;
- 27 г. с.: PLGF/Sflt-1 21.73/12 959; ASAT 30; ALAT 28; Протеинурия над 2 гр. за 24 часа;
- Родоразрешение 28+0 г. с. – живораждане на плод с тегло 830 гр./ 42см.

Силденафил (Viagra)

В последните 5 години силденафилът е проучван екстензивно като локален вазодилататор и средство за намаляване на съдовата резистентност при пациенти с развита симптоматика на ПЕ и тежка фетална растежна ретардация. Все още липсват категорични данни за ефективността на медикамента за превенция и профилактика на ПЕ. Необходими са допълнителни рандомизирани проучвания за уточняване ефективността на това лекарство.



Дискусия/Изводи

Сравнение на алтернативни стратегии за скрининг за ранна ПЕ

В САЩ, Американския колеж по акушерство и гинекология (ACOG) препоръчва като най-добър и единствен метод за скрининг за ПЕ трябва да бъде медицинската анамнеза за да се оценят следните рискови фактори: нулипаритет, възраст над 40 години, ИТМ ≥ 30 кг/м², концепция след ин витро фертилизация, предишна история за ПЕ, фамилна история за ПЕ, хронично бъбречно заболяване, системен лупус еритематозус, инсулино зависим диабет или тромбофилия. Въпреки това, изпълнението на тази скринингова стратегия за ранна ПЕ е много лошо, с ДЧ от 90%, но при ФПЧ от 67%.

Във Великобритания, Националният институт за здраве и клинични постижения (NICE) препоръчва, че жените трябва да се считат за високо рискови за ранна ПЕ, ако имат поне един от високо-рисковите фактори (хипертонична болест в предишна бременност, хронична хипертония, хронична бъбречна болест, захарен диабет или автоимунно заболяване) или всеки два от умерено-рисковите фактори (нулипаритет, възраст ≥ 40 години, индекс на телесна маса ≥ 35 кг./м², интервал между две бременности >10 години или фамилна анамнеза за ПЕ). Въпреки това, изпълнението на тази скринингова стратегия за ранна ПЕ е много лошо, с ДЧ от 40%, но при ФПЧ от 11%.

В нашия подход за скрининг, майчини фактори не се третират като независим тест за скрининг, както настояват ACOG и NICE, а по-скоро те се комбинират в мултивариабилен модел, който изготвя съответната стойност за всеки фактор и взема под внимание взаимоотношенията им да извлече специфичен за пациента индивидуален риск на базата на първичния такъв. Теоремата на Байс се използва за комбиниране на информацията от майчините демографски характеристики и тази от биомаркерите за оценка и изчисляване на индивидуален специфичен риск за всеки пациент.

1. Показахме, че най-статистически достоверни биомаркери в първи и втори триместър са САН, УтА-PI, PAPP-A и PIGF, когато се измерват при всички бременности, ДЧ за ранна ПЕ, при ФПЧ от 10%, е около 75% и 85%, респективно.



2. В това проучване, се демонстрира, че подобна висока ДЧ може да се постигне чрез двустепенна скринингова стратегия, при значително по-ниски разходи от извършване на скрининг с всички биомаркери за цялото население.

3. Индивидуалния риск на всеки пациент за развитие на ранна, междинна или късна ПЕ се калкулира чрез умножаване на първичните характеристики на пациента определени с коефициент на вероятност от поредица от биофизични и биохимични маркери след съответната корелация между тези маркери. Както в случая майчините фактори, разликите в биофизичните и биохимичните маркери, дефиниращи плацентарна дисфункция при нормотензивни бременности и такива с ПЕ, са по-силно изразени при тези, развиващи ранна ПЕ в сравнение с тези, развиващи междинна или късна ПЕ. *Алгоритми, които съчетават майчини характеристики, биофизични и биохимични резултати от изследвания в 11-13 г. с. потенциално идентифицират около 90%, 80% и 60% от бременностите, които в следствие биха развили ранна, междинна или късна ПЕ, при ФПЧ от 5%.*

4. Интегрираният скрининг, при първо посещение на пациента в 11-13 г. с., е съчетание от данни от майчини характеристики и история с констатациите от биохимичните и биофизичните изследвания.

По този начин може да се определи рискът за пациента за широк спектър от усложнения на бременността, включително анеуплоидии, фетални дефекти, спонтанен аборт и фетална смърт, преждевременно раждане, фетална растежна ретардация и макрозомия, гестационен диабет, хипотиреоидизъм и ПЕ (Akolekar et al., 2011a; Ashoor et al., 2010; Beta et al., 2011; Greco et al., 2011; Karagiannis et al., 2011; Nanda et al., 2011; Nicolaides, 2011; Syngelaki et al., 2011; Poon et al, 2011a and 2011b).

5. Ранната оценка на тези рискове, специфични за пациента ще подобри изхода от бременността като се акцентира върху пренаталната грижа. В случай на констатиране на риск от развитие на ПЕ, пациентите ще бъдат насочвани към специализирани клиники, където въз основа на последващи изследвания да бъдат подложени под наблюдение на медикаментозно лечение, ако се налага такова. Към момента се прилага превантивно лечение с аспирин, което започва от първи триместър на бременността при пациенти с висок риск от развитие на ПЕ до 34 г. с.

Нашите проучвания потвърждават установения нов подход за ранен скринингов модел за ПЕ чрез комбинация от майчини характеристики и анамнеза с биофизични и



биохимични маркери. При този подход, който се основава на модела за времето за оцеляване на фетуса към момента на родоразрешение при бременностите с развита ПЕ, бременността се третира по скоро като продължителна, а не като категорийна вариабилност. *Както се вижда от стойностите по кратко на медианата МоМ за УтAPI, САН и серумните PAPP-A и PLGF при бременностите с ПЕ разпределението в гестационна възраст е линейно.*

Следователно, ПЕ може да се разглежда като самостоятелна патофизиологична единица с широк спектър от тежка манифестация в гестационна възраст, при която раждането става абсолютно неотложно поради индикации от страна на майката и плода. Основното предимство на новия модел, е че се предлага опцията на клиницисти и изследователи, всеки сам да избере свой собствен високо рисков праг и време за родоразрешение в гестационната възраст. А също да определи групата с висок риск, която потенциално би могла да се възползва от терапевтични интервенции, започващи от първия триместър на бременността. При ранния биохимичен скрининг за ПЕ няколко биохимични маркери са предложени, включително майчините серумни или плазмени нива на разтворим ендоглин, инхибин-А, активин-А, пентраксин-3 и Р-селектин, които се увеличават и PAPP-A, PLGF и плацентарен протеин-13, които намаляват. За тези маркери се смята, че участват в плацентацията или в каскада от събития, водещи от нарушена плацентация и развитие на клинични симптоми на ПЕ. В това проучване изследвахме само PAPP-A, защото той е единственият заедно с PLGF, които са изследвани усилено в скрининга за ПЕ и проучванията са показали, че са полезни при скрининговото изследване за анеуплоидии (Wright et al., 2010; Pandya et al., 2012) и сега са част от платформата на автоматизираните апарати, които осигуряват възпроизводими резултати в рамките на 30-40 минути от вземане на пробите.

Резултатите показват, че при първи триместър скрининг за ПЕ изпълнението на теста прогнозира по-добре за ранното отколкото късното начало на заболяването. Това е особено важно, тъй като целта на ранният скрининг е да идентифицира групата с висок риск, която може да се възползва от терапевтичните интервенции, ограничаващи развитието на ПЕ. Профилактична употреба на ниски дози аспирин, започващи преди 16-та гестационна седмица от бременността е особено ефективен за предотвратяване на ранната в сравнение с късната ПЕ (Roberge et al., 2012a и 2012b).



При скрининга за ПЕ изискващ родоразрешение преди 34 г. с., процентът на ДЧ при 10% ФПЧ, е около 50% основан само на майчините характеристики се подобрява до около 90% при прибавяне на биофизичните маркери и до около 75% при прибавяне на биохимичните маркери. Диагностичната честота се подобрява още повече до около 95%, когато в скрининговият алгоритъм се комбинират майчините демографски характеристики, биофизични маркери и биохимични маркери. Новият алгоритъм осигурява акуратни индивидуални пациентски рискове и във всеки кръг от оценените рискове за ПЕ чрез комбиниран скрининг по принцип има добра корелация между очакван и наблюдаван брой на засегнати бременности.

ФПЧ и ДЧ при ПЕ са повлияни от характеристиките на изучаваната популация и при зададена точна граница за висок риск (cut-off), са по-високи при първескини. Следователно, ефективността на скрининговия алгоритъм между проучванията изисква съответните корекции за характеристиките на населението в процес на изследване.

В духа на съвременните изследвания и резултатите от тях, и в полза на жените и техните акушер-гинеколози, медицински център "Св. Петка" започва нов комбиниран скрининг за ПЕ, включващ и изследване на майчин серумен PLGF хормон в първи и втори триместър от бременността. Въвеждането на новия скринингов модел ще повиши честота на засичане на това сериозно усложнение на бременността без да повиши драстично икономическата стойност и без да налага допълнителна визита за цялата кохорта пациенти, а само за тези с висок риск от развитие на състоянието.



ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

I. ПРИНОСИ С НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕН ХАРАКТЕР

1. Настоящото проучване установява високата честота на ПЕ и ФРР за българската популация – 5.33% и 5.28%
2. Извършена е комплексна оценка на ПЕ включваща широк набор от фактори и маркери за неинвазивно приложение при бременните.
3. Анализирани са различни рискови фактори за изява и протичане на ПД сред рисковата група бременни жени и са определени тези с най-висок риск.
4. Извършена е комплексна оценка на биохимичните маркери (РАРР-А и б-ЧХГ) при жени с ПЕ по време на бременността, които са сравнително добре проучени в скрининга за хромозомни анеуплоидии.
5. Направена е оценка на генетични показатели при жени с ПЕ и контролна група бременни, които са слабо проучени, но съществени за изява на състоянието.
6. Анализирана е връзката между ПЕ и изхода от бременността.
7. Проведено е проспективно проследяване на бременните с висок риск изява на състоянието до 4 седмици след приключване на бременността.

II. ПРИНОСИ С ПОТВЪРДИТЕЛЕН ХАРАКТЕР

1. Настоящото изследване потвърждава необходимостта от провеждане на масов скрининг за ПЕ едновременно с визитата за хромозомни анеуплоидии и последващ скрининг на жените с висок интермедиерен риск във втори триместър включващ и серумен PLGF.
2. Въвеждане на Национална стратегия за скрининг на населението за вродени заболявания на плода и за усложнения на бременността като прееклампсия, диабет, преждевременно раждане ще е от безспорна полза както за бременните така и за акушер-гинеколозите и ще намали допълнително честотата на майчината и детска смъртност.



III. ПРИНОСИ С НАУЧНО-ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР

1. Разработена е цялостна стратегия за скрининг и поведение при жени с развита ПЕ в българската популация.
2. Установени са ролята, тежестта и значението на голям набор от маркери и рискови фактори.
3. Изработен е диагностичен алгоритъм за пациентите с висок риск за развитие на ПЕ. На базата на получените резултати са дадени препоръки за превенция и лечение при жени с ПЕ.

IV. УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ПРОЯВИ

1. 17-ти Национален конгрес по стерилитет и репродуктивно здраве с международно участие, 10-13 март 2016, Боровец, „Фетална растежна ретардация“
2. 1-ви Конгрес на Асоциация по Майчино-фетална медицина, 13-15 май 2016 г., Правец "Скринингов модел за Прееклампсия“
3. 18 -ти Конгрес по ултразвук в медицината, 1-4 октомври 2015 г., Сандански "Ултразвуков скринингов модел за идентифициране на високорискови бременни за пееклампсия при едноплодна и двуплодна бременност", брой 2, 2015 г.
4. 15-ти Национален конгрес по стерилитет и репродуктивно здраве с международно участие“, 6-9 март 2014 г., Боровец „Инфекция с цитомегаловирус: механизъм на заболяването и варианти за интервенция по време на бременността“
5. 25-ти ‘European Congress Perinatal Medicine’ 15-18 of June, 2016 - Certificate Poster Presentation „CDH after FETO“



Литературна Справка

1 ACOG practice bulletin (2002): Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 99(1): 159-67.

2 Ahmad S, Ahmed A. (2004): Elevated Placental Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1 Inhibits Angiogenesis in Preeclampsia. *Circ Res* 9 : 884 - 891

3 Akolekar R, Casagrandi D, Livanos P, Tetteh A, Nicolaides KH. (2009): Maternal plasma pentraxin (PTX) at 11 to 13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy. *Prenat Diagn* 29(10): 934-938

4 Akolekar R, De Jesus Cruz J, Perez Penco JM, Y Zhou, Nicolaides KH. (2010): Maternal Plasma Plasminogen Activator Inhibitor- at 11 to 13 Weeks of Gestation in Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Hypertension in Pregnancy*, Early Online:1–10, 2010d

5 Akolekar R, Etchegaray A, Zhou Y, Maiz N, Nicolaides KH. (2009): Maternal Serum Activin A at 11–13 Weeks of Gestation in Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 25: 320– 327

6 Akolekar R, Minekawa R, Veduta A, Romero XC, Nicolaides KH. (2009): Maternal plasma inhibin A at 11-13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy. *Prenat Diagn* 29: 753 -760

7 Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. (2011): Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Prenat Diagn* 31: 66–74

8 Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D and Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2013;33:8-15

9 Akolekar R, Zaragosa E, Poon LCY, Pepes S, Nicolaides KH. (2008): Maternal serum placental growth factor at 11+0 to 13+6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 32: 732-739

10 Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA; PARIS Collaborative Group. 2007. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 369:1791-1798

11 Baschat A, Poon L, Adams I, Blitzler M, Nicolaides K, Harman C. (2008): Impact of first trimester aspirin therapy on the population prevalence of pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, Supplement S79

12 Baumann MU, Bersinger NA, Mohaupt MG, Raio L, Gerber S, Surbek D. 2008. Firsttrimester serum levels of soluble endoglin and soluble fms-like tyrosine kinase-1 as first-trimester markers for late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 199:266.e1-6

13 Baxter JK, Weinstein L. HELLP syndrome: the state of the art. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59(12):838-45

14 Bersinger NA, Smáráson AK, Muttukrishna S, Groome NP, Redman CW. 2003. Women with preeclampsia have increased serum levels of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), inhibin A, activin A and soluble E-selectin. *Hypertens Pregnancy* 22:45-55

15 Beta J, Akolekar R, Ventura W, Syngelaki A, Nicolaides KH. 2011. Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors and placental perfusion and function at 11-13 weeks. *Pren Diagn* 31:75-83

16 Bower S, Bewley S, and Campbell S. 1993a. Improved prediction of pre-eclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol* 82:78-83

17 Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. 1972. The role of spiral arteries in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Obstet Gynecol Annu* 1:177-191

18 Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, et al. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy.* 2001;20(1):IX-XIV

19 Bujold E, Morency A-M, Roberge S, Lacasse Y, Forest J-C, Giguere Y. (2009): Acetylsalicylic Acid for the Prevention of Preeclampsia and Intra-uterine Growth Restriction in women with Abnormal Uterine Artery Doppler: A systematic Review and Meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 31(9): 818-826



- 20 Campbell DM, MacGillivray I, Carr-Hill R. 1985. Pre-eclampsia in second pregnancy. *BJOG* 92:131-140
- 21 Carbillon L, Challier JC, Alouini S, Uzan M, Uzan S. 2001. Uteroplacental circulation development: Doppler
assessment and clinical importance. *Placenta* 22:795-799
- 22 Centro Nacional de Equidad de Genero y Salud Reproductiva (SALUD) (2002): Prevencion, diagnostico y
Manejo de la Preeclampsia/Eclampsia. Lineamiento Técnico
- 23 Chaveeva P, Carbone IF, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. 2011. Contribution of method of
conception on pregnancy outcome after the 11-13 weeks scan. *Fetal Diagn Ther* 30:9-22
- 24 Chesley LC. History and epidemiology of preeclampsia-eclampsia. *Clin Obstet Gynecol.* 1984;27(4):801-20
- 25 Chesley LC, Cooper DW. 1986. Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of pre-
eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *BJOG* 93:898-908
- 26 Cindrova-Davies T, Spasic-Boskovic O, Jauniaux E, Charnock-Jones DS, Burton GJ. 2007. Nuclear factor-
kappa B, p38, and stress-activated protein kinase mitogenactivated protein kinase signaling pathways
regulate proinflammatory cytokines and apoptosis in human placental explants in response to oxidative
stress: effects of antioxidant vitamins. *Am J Pathol.* 170:1511-1520
- 27 Cnossen JS, Morris RK, Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC,
Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS. (2008): Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-
eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*
178:701-711
- 28 Coomarasamy A, Honest H, Papaionnou S, Gee H, Khan KS. (2003): Aspirin for prevention of preeclampsia
in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstet Gynecol* 101:1319-1332
- 29 Davey DA, MacGillivray I. 1988. The classification and definition of the hypertensive disorders of
pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 158:892-898
- 30 Dekker GA. 1999. Risk Factors for Preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 42:422-435
- 31 Dekker GA. 2002. The partner's role in the etiology of preeclampsia. *J. Reprod. Immunol* 57:203-215
- 32 Dekker GA, Robillard PY. 2005. Preeclampsia: a couple's disease with maternal and fetal manifestations.
Curr Pharm Des 11:699-710
- 33 De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. 1975. The ultrastructure of acute atherosclerosis in hypertensive
pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 123:164-174
- 34 Douglas KA, Redman CW. (1994): Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ* 309: 1395 -1400
- 35 Dubova EA, Pavlov KA, Borovkova EI, Bayramova MA, Makarov IO, Shchegolev AI. 2011. Vascular
endothelial growth factor and its receptors in the placenta of pregnant women with obesity. *Bull Exp Biol*
Med 151:253-258
- 36 Eisenberg VH, Schenker JG. 1997. Pregnancy in the older woman: scientific and ethical aspects. *Int J*
Gynaecol Obstet 56:163-169
- 37 Esser S, Wolburg K, Wolburg H, Breier G, Kurzchalia T, Risau W. 1998. Vascular endothelial growth factor
induces endothelial fenestrations in vitro. *J Cell Biol* 140:947-959
- 38 Florio P, Cobellis L, Luisi S, Ciarmela P, Severi FM, Bocchi C, Petraglia F. 2001. Changes in inhibins and
activin secretion in healthy and pathological pregnancies. *Mol Cell Endocrinol* 180:123-130
- 39 Garner PR, D'Alton ME, Dudley DK, Huard P, Hardie M. 1990. Preeclampsia in diabetic pregnancies. *Am J*
Obstet Gynecol 163:505-508
- 40 Ghidini A, Salafia CM, Pezzullo JC. 1997. Placental vascular lesions and likelihood of diagnosis of
preeclampsia. *Obstet Gynecol* 90:542-545
- 41 Goldman-Wohl DS, Ariel I, Greenfield C, Hochner-Celnikier D, Cross J, Fisher S, Yagel S. 2000. Lack of
human leukocyte antigen-G expression in extravillous trophoblasts is associated with pre-eclampsia. *Mol*
Hum Reprod 6:88-95



- Gratacos E, Casals E, Gomez O, Aibar C, Cararach V, Alonso P, Fortuny A. 2000. Inhibin A serum levels in proteinuric and nonproteinuric pregnancy-induced hypertension: evidence for placental involvement in gestational hypertension? *Hypertens pregnancy* 19:315-321
- Guven MA, Coskun A, Ertas IE, Aral M, Zencirci B, Oksuz H. 2009. Association of maternal serum CRP, IL-6, TNF-alpha, homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels with the severity of preeclampsia and fetal birth weight. *Hypertens Pregnancy* 28:190-200
- Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. 1996. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of preeclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 7:182-188
- Heyl W, Handt S, Reister F, Gehlen J, Schröder W, Mittermayer C, Rath W. 1999. Elevated soluble adhesion molecules in women with preeclampsia. Do cytokines like tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β cause endothelial activation? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 86:35-41
- Huppertz B, Kingdom JC. 2004. Apoptosis in the trophoblast-role of apoptosis in placental morphogenesis. *J Soc Gynecol Investig* 11:353-362
- Italian study of aspirin in pregnancy. 1993. Low-dose aspirin in prevention and treatment of intrauterine growth retardation and pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 341:396-400
- Khaw A, Kametas N, Turan O, Bamfo J, Nicolaides K. (2008): Maternal cardiac function and uterine artery Doppler at 11–13 weeks in the prediction of pre-eclampsia in nulliparous women. *BJOG* 115: 369–376
- Jurkovic D, Jauniaux E, Kurjak A, Hustin J, Campbell S, Nicolaides KH. 1991. Transvaginal color Doppler assessment of the uteroplacental circulation in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 77:365–369
- Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. 2008b. Screening for trisomy 21 by maternal age fetal nuchal translucency thickness, free beta human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 31:618-624
- Levine RJ, Lam C, Qian C. (2006): Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 355: 992-1005
- Kam EP, Gardner L, Loke YW, King A. 1999. The role of trophoblast in the physiological change in decidual spiral arteries. *Hum Reprod* 14:2131-2138
- Khalil A, Cowans NJ, Spencer K, Goichman S, Meiri H, Harrington K. 2009. First trimester maternal serum placental protein 13 for the prediction of pre-eclampsia in women with a priori high risk. *Prenat Diagn* 29:781–789
- Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. (2010): ASH Position Article. Hypertension in Pregnancy. *J Am Soc Hypertens* 4(2): 68-78
- López-Novoa JM. 2007. Soluble endoglin is an accurate predictor and a pathogenic molecule in pre-eclampsia. *Nephrol Dial Transplant* 22:712-714
- Luttun A, Tjwa M, Carmeliet P. 2002. Placental growth factor (PlGF) and its receptor Flt-1 (VEGFR-1): novel therapeutic targets for angiogenic disorders. *Ann N Y Acad Sci* 979:80-93
- Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. 2001. Screening for preeclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 18:583-586
- Masoudian P, Nasr A, De Nanassy J, Fung Kee Fung K, Bainbridge SA, El Demellawy D. 2015. Oocyte Donation Pregnancies and the Risk of Preeclampsia or Gestational Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Obstet Gynecol pii: S0002-9378(15)02349-2. doi: 10.1016/j.ajog.2015.11.020*
- Masuyama H, Suwaki N, Nakatsukasa H, Masumoto A, Tateishi Y, Hiramatsu Y. 2005. Circulating angiogenic factors in preeclampsia, gestational proteinuria, and preeclampsia superimposed on chronic glomerulonephritis. *Am J Obstet Gynecol* 194:551-556
- Masuyama H, Nakatsukasa H, Takamoto N, Hiramatsu Y. 2007. Correlation between soluble endoglin, vascular endothelial growth factor receptor-1, and adipocytokines in preeclampsia. *J Clin Endocrinol*



Metab 92:2672-2679

Maternal Mortality in 2005. Estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA and the World Bank. World Health Organization, Geneva

Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. 2003. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 111:649-658

McLaughlin K, Drewlo S, Parker JD, Kingdom JC. 2015. Current Theories on the Prevention of Severe Preeclampsia with Low-Molecular Weight Heparin. *Hypertension* 66:1098-1103

Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A. 1994a. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe preeclamptic pregnancies. *BJOG* 101:669-674

Milne F, Redman C, Walker J, et al. (2005): The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ* 330: 576-580

Mion D, Pierin AM. 1998. How accurate are sphygmomanometers? *J Hum Hypertens* 12:245-248

Mohan A, Asselin J, Sargent IL, Groome NP, Muttukrishna S. 2001. Effect of cytokines and growth factors on the secretion of inhibin A, activin A and follistatin by term placental villous trophoblasts in culture. *Eur J Endocrinol* 145:505-511

Morgan L, Crawshaw S, Baker PN, Broughton Pipkin F, Kalsheker N. 1999. Maternal and fetal angiotensinogen gene allele sharing in pre-eclampsia. *BJOG* 106:244-251

Moutquin JM, Rainville C, Giroux L, Raynauld P, Amyot G, Bilodeau R, Pelland N. 1985. A prospective study of blood pressure in pregnancy: prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 151:191-196

Murphy SR, LaMarca BB, Parrish M, Cockrell K, Granger JP. 2013. Control of soluble fms-like tyrosine-1 (sFlt-1) production response to placental ischemia/hypoxia: role of tumor necrosis factor- α . *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 304:R130-135

Muttukrishna S, Knight PG, Groome NP, Redman CW, Ledger WL. 1997b. Activin A and inhibin A as possible endocrine markers for preeclampsia. *Lancet* 349:1285-1288

Muy-Rivera M, Vadachkoria S, Woelk GB, Qiu C, Mahomed K, Williams MA. 2005. Maternal plasma VEGF, sVEGF-R1, and PlGF concentrations in preeclamptic and normotensive pregnant Zimbabwean women. *Physiol Res* 54:611-622

Myatt L, Webster RP. 2009. Vascular biology of preeclampsia. *J Thromb Haemost* 7:375-384

Nadar SK, Karalis I, Al Yemeni E, Blann AD, Lip GY. 2005. Plasma markers of angiogenesis in pregnancy induced hypertension. *Thromb Haemost* 94:1071-1076

Nanda S, Savvidou M, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. 2011. Prediction of gestational diabetes mellitus by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks. *Pren Diagn* 31:135-141

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. 2008. Antenatal Care: Routine Care for the Healthy Pregnant Woman. Clinical Guideline. Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. London, United Kingdom: RCOG Press: 218-227

National Heart Foundation of Australia. 2004. Hypertension Management Guide for Doctors. <http://www.heartfoundation.org.au>

National Institute for Clinical Excellence. NICE guideline 62. Antenatal care – routine care for the healthy pregnant woman. London: NICE, 2003 and 2008. www.nice.org.uk/CG06

Nelson DB, Ziadie MS, McIntire DD, et al. Placental pathology suggesting that preeclampsia is more than one disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(1):66 e1-7

Nicolaides KH, Papageorgiou AT, Yu CKH, Bindra R, Pandis G. (2001): Multicenter screening for pre-eclampsia and foetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 18: 441-449



- 81 Nicolaides KH. 2011. Screening for aneuploidies at 11-13 weeks. *Pren Diagn* 31:7- 15
- Olofsson P, Laurini RN, Marsal K.. 1993. A high uterine artery pulsatility index reflects a defective development of placental bed spiral arteries in pregnancies complicated by hypertension and fetal growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 49:161-168
- 82 Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. 2000. First trimester maternal serum free β human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG* 107:1265-1270
- 83 Pandya P, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. 2012. Maternal serum placental growth factor in prospective screening for aneuploidies at 8-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther* 31:87-93
- 84 Papageorghiou AT, Yu CK, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. 2002. Secondtrimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 12:78-88
- 85 Park CW, Park JS, Shim SS, Jun JK, Yoon BH, Romero R. 2005. An elevated maternal plasma, but not amniotic fluid, soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) at the time of mid-trimester genetic amniocentesis is a risk factor for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 193:984-989
- 86 Parrish MR, Murphy SR, Rutland S, Wallace K, Wenzel K, Wallukat G, Keiser S, Ray LF, Dechend R, Martin JN, Granger JP, LaMarca B. 2010. The effect of immune factors, tumor necrosis factor-alpha, and agonistic autoantibodies to the angiotensin II type I receptor on soluble fms-like tyrosine-1 and soluble endoglin production in response to hypertension during pregnancy. *Am J Hypertens* 23:911-916
- 87 Perry IJ, Wilkinson LS, Shinton RA, Beevers DG. 1991. Conflicting views on the measurement of blood pressure in pregnancy. *BJOG* 98:241-243
- 88 Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. 2007. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11–14 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 29:135–140
- 89 Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. 2007. Uterine artery Doppler at 11+0 to 13+6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 30:742-749
- 90 Plasencia W, Maiz N, Poon L, Yu C, Nicolaides KH. (2008): Uterine artery Doppler at 11+0 to 13+6 weeks and 21+ 0 to 24+ 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 32: 138-146
- 91 Polliotti BM, Fry AG, Saller DN, Mooney RA, Cox C, Miller RK. 2003. Secondtrimester maternal serum placental growth factor and vascular endothelial growth factor for predicting severe, early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 101:1266-1274
- 92 Poon LC, Kametas NA, Pandeva I, Valencia C, Nicolaides KH. (2008): Mean arterial pressure at 11+0 to 13+6 weeks in the prediction of preeclampsia. *Hypertension* 51(4): 1027-1033
- 93 Poon LCY, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH (2009): First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension* 53: 812-818
- 94 Poon LCY, Staboulidou I, Maiz N, et al. (2009): Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*.
- 95 Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. 2009a. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension* 53:812-818
- 96 Poon LC, Staboulidou I, Maiz N, Plasencia W, Nicolaides KH. 2009b. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 34:142-148
- 97 Poon LC, Stratieva V, Piras S, Piri S, Nicolaides KH (2010): Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 30: 216-230
- 98 Poon LCY, Kametas NA, Chelemen T, et al. (2010): Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J Hum Hypertens* 24: 104-109
- 99



- Poon LC, Kametas NA, Valencia C, Chelemen T, Nicolaides KH. 2011a. Hypertensive disorders in pregnancy: Screening by systolic, diastolic and mean arterial pressure at 11-13 weeks. *Hypertens Pregnancy* 30:93-107
- Redman CWG. 1991. Pre-eclampsia and the placenta. *Placenta* 12:301-308
- Redman CWG, Sargent IL, Roberts JM. Immunology of normal pregnancy and preeclampsia. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editors. *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy*. Amsterdam: Academic Press, Elsevier, 2009:129–420
- Redman CW, Jefferies M. 1988. Revised definition of pre-eclampsia. *Lancet* 1:809-812
- Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguère Y, Vainio M, Bakthi A, Ebrashy A, Bujold E. 2012a. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 31:141-146
- Roberge S, Demers S, Nicolaides KH, Bureau M, Côté S, Bujold E. 2015. Prevention of pre-eclampsia by low-molecular weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. doi: 10.1002/uog.15789
- Roberts JM, Cooper DW. (2001): Pathogenesis and genetics of preeclampsia. *Lancet* 357: 53-56
- Romero R, Lockwood C, Oyarzun E, Hobbins JC. 1988. Toxemia: new concepts in an old disease. *Semin Perinatol* 12:302-323
- Salafia CM, Pezzullo JC, Lopez-Zeno JA, Simmens S, Minior VK, Vintzileos AM. 1995. Placental pathologic features of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 173:1097-1105
- Saftlas AF, Olson DR, Franks AI, Atrash HK, Pokras R. 1990. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United states, 1979-1986. *Am J Obstet Gynecol* 163:460-465
- Shibata E, Rajakumar A, Powers RW, Larkin RW, Gilmour C, Bodnar LM, Crombleholme WR, Ness RB, Roberts JM, Hubel CA. 2005. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 is increased in preeclampsia but not in normotensive pregnancies with small-for-gestational-age neonates: relationship to circulating placental growth factor. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4895-4903
- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. (2005): Pre-eclampsia, *Lancet*, 4, 365(9461): 785-799
- Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT. 2002. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 346:33-38
- Smith GC, Crossley JA, Aitken DA, Jenkins N, Lyall F, Cameron AD, Connor JM, Dobbie R. 2007. Circulating angiogenic factors in early pregnancy and the risk of preeclampsia, intrauterine growth restriction, spontaneous preterm birth, and stillbirth. *Obstet Gynecol* 109:1316-1324
- Spencer K, Yu CKH, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. 2005. Prediction of pregnancy complications by first trimester maternal serum PAPP-A and free b-hCG and with second trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn* 25: 949-953
- Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Meiri H. 2007. First trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 29:128-134
- Staff AC, Braekke K, Harsem NK, Lyberg T, Holthe MR. 2005. Circulating concentrations of sFlt1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) in fetal and maternal serum during pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 122:33-39
- Stepan H, Krämer T, Faber R. 2007b. Maternal plasma concentrations of soluble endoglin in pregnancies with intrauterine growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2831-2834
- Stone JL, Lockwood CJ, Berkowitz GS, Alvarez M, Lapinski R, Berkowitz RL. 1994. Risk factors for severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 83:357-361
- Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaides KH. 2011. Challenges in the diagnosis of fetal defects at 11-13 weeks. *Pren Diagn* 31:90-102
- Syngelaki A, Bredaki FE, Vaikousi E, Maiz N, Nicolaides KH. 2011a. Body Mass Index at 11–13 Weeks' Gestation and Pregnancy Complications. *Fetal Diagn Ther* 30:250–265



- 121 Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, Levine RJ, Taylor RN, Sukhatme VP, Ecker J, Karumanchi SA. 2004. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 89:770-775
- 122 Tidwell SC, Ho HN, Chiu WH, Torry RJ, Torry DS. 2001. Low maternal serum levels of placenta growth factor as an antecedent of clinical preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 184:1267-1272
- 123 Torry DS, Wang HS, Wang TH, Caudle MR, Torry RJ. 1998. Preeclampsia is associated with reduced serum levels of placenta growth factor. *Am J Obstet Gynecol* 179:1539-1544
- 124 Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, Zeeman GG, Brown MA. 2014. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 4:97-104
- 125 Trupin LS, Simon LP, Eskenazi B. 1996. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparas. *Epidemiology* 7:240-244
- 126 Vatten LJ, Eskild A, Nilsen TI, Jeansson S, Jenum PA, Staff AC. 2007. Changes in circulating level of angiogenic factors from the first to second trimester as predictors of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 196:239.e1-6
- 127 Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, Bdolah Y, Lim KH, Yuan HT, Libermann TA, Stillman IE, Roberts D, D'Amore PA, Epstein FH, Sellke FW, Romero R, Sukhatme VP, Letarte M, Karumanchi SA. 2006. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 12:642-649
- 128 Wallenberg HC, Dekker GA, Makovitz JW, Rotmans N. 1991. Effect of low-dose aspirin on vascular refractoriness in angiotensin-sensitive primigravid women. *Am J Obstet Gynecol* 164:1169-1173
- 129 Wilke G, Rath W, Schutz E, et al. Haptoglobin as a sensitive marker of hemolysis in HELLP-syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 1992;39(1):29-34
- 130 World Health Organization. 1987. The hypertensive disorders of pregnancy. Report of a WHO study group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 758:1-114
- 131 World Health Organization. 2005. Make Every Mother and Child Count. *World Health Report*, 2005. Geneva, Switzerland: World Health Organization
- 132 Ziadeh S1, Yahaya A. 2001. Pregnancy outcome at age 40 and older. *Arch Gynecol Obstet* 265:30-33